

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Nimotop 0,2 mg/ml raztopina za infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena steklenica raztopine za infundiranje vsebuje 10 mg nimodipina v 50 ml etanolnega topila. 1 ml raztopine vsebuje 0,2 mg nimodipina.

Pomožne snovi z znanim učinkom: natrijev citrat (0,1 g  $\approx$  1 mmol natrija v 50 ml), 96 odstotni etanol (10 g v 50 ml  $\approx$  23,7 vol. %)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje  
bistra, rahlo rumenkasta raztopina

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

- preprečevanje in zdravljenje ishemičnih nevroloških okvar, ki so posledica možganskega vazospazma po subarahnoidni krvavitvi zaradi anevrizme

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Če ni predpisano drugače, se priporočajo naslednji odmerki:

##### *Intravenska infuzija*

Na začetku zdravljenja, v prvih dveh urah je odmerek 1 mg nimodipina na uro (5 ml zdravila Nimotop 0,2 mg/ml raztopina za infundiranje/h), t.j. približno 15 mikrogramov/kg telesne mase/h.

Če bolnik zdravilo dobro prenaša, predvsem če ni izrazitega znižanja krvnega tlaka, se po dveh urah odmerek zveča na 2 mg nimodipina na uro (10 ml zdravila Nimotop 0,2 mg/ml raztopina za infundiranje/h) t.j. približno 30 mikrogramov/kg telesne mase/h.

Bolnike, ki tehtajo znatno manj kot 70 kg ali imajo nestabilen krvni tlak, se lahko začne zdraviti z odmerkom 0,5 mg nimodipina na uro (2,5 ml zdravila Nimotop 0,2 mg/ml raztopina za infundiranje/h).

Zdravilo Nimotop 0,2 mg/ml raztopina za infundiranje se lahko uporabi za intracisternalno instilacijo (podrobnejša navodila za pripravo raztopine za interacisternalno instalacijo glejte poglavje 6.6).

##### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost nimodipina pri bolnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani.

## Način uporabe

### Parenteralna uporaba.

Zdravilo Nimotop 0,2 mg/ml raztopina za infundiranje se daje kot intravenska kontinuirana infuzija z infuzijsko črpalko skozi centralni kateter. Skozi triventilno pipo (sistem Y) se jo daje skupaj s 5-odstotno raztopino glukoze, 0,9-odstotno raztopino NaCl, raztopino Ringerjevega laktata, raztopino Ringerjevega laktata z magnezijem, dekstranom 40 ali 6-odstotnim HES (poli (0-2-hidroksietil) škrobom v razmerju 1 : 4 (nimodipin : koinfuzija). Za koinfuzijo so primerni tudi manitol, humani albumin ali kri.

Za povezavo med polietilensko tubo za zdravilo Nimotop 0,2 mg/ml raztopina za infundiranje ter koinfuzijo in centralnim katetrom je treba uporabiti triventilno pipo (sistem Y).

Zdravila Nimotop 0,2 mg/ml raztopina za infundiranje se ne sme dodati drugi infuzijski vreči ali steklenici niti se je ne sme mešati z drugimi učinkovinami.

Uporabo zdravila Nimotop 0,2 mg/ml raztopina za infundiranje se priporoča tudi med narkozo, operacijo ali angiografijo.

### *Profilaktična uporaba*

Pri profilaktični uporabi zdravila Nimotop 0,2 mg/ml raztopina za infundiranje je treba začeti intravensko zdravljenje najpozneje četrty dan po krvavitvi in ga nadaljevati ves čas, ko je največja nevarnost za pojav vazospazma, to je deset do 14 dni po subarahnoidni krvavitvi.

Če se med profilaktično uporabo nimodipina izvor krvavitve operira, je treba intravensko zdravljenje z nimodipinom nadaljevati še najmanj pet dni po operaciji.

Po končanem intravenskem zdravljenju se priporoča sedemdnevno peroralno jemanje zdravila Nimotop 30 mg filmsko obložene tablete - po dve tableti šestkrat na dan na vsake štiri ure (6 x 60 mg nimodipina na dan).

### *Terapevtska uporaba*

Pri zdravljenju ishemičnih nevroloških okvar, ki so nastale zaradi vazospazma po subarahnoidni krvavitvi zaradi anevrizme, je treba čimprej začeti intravensko zdravljenje z zdravilom Nimotop 0,2 mg/ml raztopina za infundiranje in ga uporabljati najmanj pet dni do največ 14 dni.

Nato se priporoča sedemdnevno peroralno jemanje zdravila Nimotop 30 mg filmsko obložene tablete - po dve tableti šestkrat na dan na vsake štiri ure (6 x 60 mg nimodipina na dan).

Če se med terapevtsko uporabo nimodipina izvor krvavitve operira, je treba intravensko zdravljenje z nimodipinom nadaljevati še najmanj pet dni po operaciji.

## **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo Nimotop raztopina za infundiranje se ne sme uporabljati v primerih preobčutljivosti za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Čeprav ni dokazano, da zdravljenje z nimodipinom vpliva na zvišanje intrakranialnega tlaka, se v teh primerih priporoča skrben zdravniški nadzor. Skrben nadzor se priporoča tudi pri bolnikih s povečano vsebnostjo tekočine v možganskem tkivu (generaliziranim možganskim edemom).

Previdnost je še posebej potrebna pri bolnikih s hipotenzijo (sistolčni krvni tlak nižji od 100 mmHg).

Pri bolnikih z nestabilno angino pectoris ali v prvih štirih tednih po akutnem miokardnem infarktu, mora zdravnik upoštevati možno tveganje (tj. zmanjšan pretok krvi skozi koronarne arterije in miokardna ishemija) v primerjavi s koristjo (tj. izboljšanje pretoka krvi v možganih).

#### *Zdravilo Nimotop vsebuje natrij*

To zdravilo vsebuje 1 mmol (23 mg) natrija na steklenico po 50 ml, kar je enako 1,15 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

#### *Zdravilo Nimotop vsebuje etanol*

Pri odmerku 10 ml tega zdravila na uro, ki ga prejme odrasla oseba s telesno maso 70 kg, bo izpostavljenost etanolu 28 mg/kg/h, kar lahko povzroči dvig koncentracije alkohola v krvi na približno 4,8 mg/100 ml. Za primerjavo: pri odraslem, ki popije en kozarec vina ali 500 ml piva, bo koncentracija alkohola v krvi približno 50 mg/100 ml.

Pri tej koncentraciji alkohola v krvi ni pričakovati opaznega vpliva na bolnika.

Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo npr. propilenglikol ali etanol, lahko privede do kopičenja etanola in povzroči neželene učinke.

Količina alkohola v tem zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil (glejte poglavje 4.5).

Ker se to zdravilo daje počasi kot kontinuirana infuzija, bodo učinki etanola verjetno manj izraziti.

Ledvično delovanje se lahko še poslabša ob sočasni uporabi potencialno nefrotoksičnih zdravil (npr. aminoglikozidov, cefalosporinov, furosemida) in tudi pri bolnikih z ledvično okvaro. V teh primerih je treba skrbno nadzorovati ledvično delovanje in v primeru poslabšanja ledvičnega delovanja prenehati z zdravljenjem (glejte poglavje 4.5).

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### **Zdravila, ki vplivajo na nimodipin**

#### **Fluoksetin**

Sočasna uporaba nimodipina in antidepresiva fluoksetina je povzročila približno 50-odstotno zvečanje plazemskih koncentracij nimodipina. Izpostavljenost fluoksetinu se je bistveno zmanjšala, na njegov aktivni presnovek norfluoksetin pa ni vplivala.

#### **Nortriptilin**

Sočasna uporaba nimodipina in nortriptilina je povzročila blago zmanjšanje izpostavljenosti nimodipinu, na plazemske koncentracije nortriptilina pa ni vplivala.

### **Učinki nimodipina na druga zdravila**

#### **Zdravila za zniževanje krvnega tlaka**

Nimodipin lahko zveča antihipertenzivne učinke sočasno vzetih antihipertenzivov, kot so:

- diuretiki,
- antagonisti receptorjev beta,
- zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE inhibitorji),
- antagonisti A1,
- drugi kalcijevi antagonisti,
- antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa,
- zaviralci 5-fosfodiesteraze,
- alfa metildopa.

Če je sočasno jemanje teh zdravil neizogibno potrebno, je treba bolnika še posebno skrbno nadzorovati.

Sočasna intravenska uporaba antagonistov receptorjev beta lahko povzroči zvečanje negativnega inotropnega učinka, ki lahko privede do dekompenzirane srčne insuficience.

Ledvično delovanje se lahko še poslabša ob sočasni uporabi potencialno nefrotoksičnih zdravil (npr. aminoglikozidov, cefalosporinov, furosemda) in tudi pri bolnikih z ledvično okvaro. V teh primerih je treba skrbno nadzorovati delovanje ledvic in v primeru poslabšanja prenehati z zdravljenjem (glejte poglavje 4.4).

### **Zidovudin**

V študijah na opicah se je pri sočasni intravenski uporabi zaviralca HIV zidovudina in nimodipina v intravenskem bolusu pomembno zvečala AUC zidovudina, medtem ko sta se porazdelitveni volumen in očistek pomembno zmanjšala.

### **Druge interakcije**

Ker raztopina za infundiranje vsebuje 23,7 vol. % alkohola, je treba upoštevati možnost interakcij z učinkovinami, ki so nekompatibilne z alkoholom (glejte poglavje 4.4).

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### **Nosečnost**

Ustreznih in dobro nadzorovanih kliničnih študij pri nosečnicah niso izvedli. Glede na resnost klinične slike je treba med nosečnostjo pred uporabo nimodipina v raztopini za infundiranje skrbno pretehtati razmerje med koristjo zdravljenja in tveganjem.

### **Dojenje**

Koncentracija nimodipina in njegovih presnovkov je v materinem mleku enaka kot v njeni plazmi. Med zdravljenjem se doječim materam odsvetuje dojenje.

### **Plodnost**

V posameznih primerih so pri oploditvi *in vitro* kalcijeve antagoniste povezovali z reverzibilnimi biokemičnimi spremembami v glavi semenčic in posledično slabše delovanje semenčic. Pogostnost tega pojava pri kratkotrajnem zdravljenju ni znana.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Nimodipin lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev zaradi možnega pojava omotice. V primeru uporabe nimodipin raztopine za infundiranje, je ta vpliv nepomemben.

## **4.8 Neželeni učinki**

Pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali pri zdravljenju z nimodipinom, navedene v spodnji preglednici, temeljijo na podatkih iz kliničnih študij z nimodipinom pri terapevtski indikaciji subarahnoidna krvavitev zaradi anevrizme. Razvrščene so po CIOMS III kategorijah pogostnosti (s placebom nadzorovane klinične študije: nimodipin: n = 703, placebo: n = 692; nenadzorovane klinične študije: nimodipin: n = 2496; status: 31. 8. 2005). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnosti so opredeljene kot:

zelo pogosti:	$\geq 1/10$
pogosti:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
občasni:	$\geq 1/1.000$ do $< 1/100$
redki:	$\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$
zelo redki:	$< 1/10.000$

Organski sistem (MedDRA)	Občasni	Redki
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	trombocitopenija	
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	alergijska reakcija, izpuščaj	
<b>Bolezni živčevja</b>	glavobol	
<b>Srčne bolezni</b>	tahikardija	bradikardija
<b>Žilne bolezni</b>	hipotenzija vazodilatacija	
<b>Bolezni prebavil</b>	navzea	ileus
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>		prehodno zvečanje vrednosti jetrnih encimov
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		reakcije na mestu injiciranja in infundiranja, (trombo)flebitis na mestu infundiranja

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
 Sektor za farmakovigilanco  
 Nacionalni center za farmakovigilanco  
 Slovenčeva ulica 22  
 SI-1000 Ljubljana  
 Tel: +386 (0)8 2000 500  
 Faks: +386 (0)8 2000 510  
 e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
 spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Znaki zastrupitve

Znaki akutnega prevelikega odmerjanja, so izrazito znižanje krvnega tlaka, tahikardija ali bradikardija in (po peroralni uporabi) prebavne motnje in navzea.

Zdravljenje zastrupitve

Pri akutnem prevelikem odmerku nimodipina je treba z zdravljenjem takoj prenehati. Nujna medicinska pomoč je odvisna od simptomov. Po peroralni uporabi učinkovine, se kot nujni terapevtski ukrep priporoča izpiranje želodca in uporaba aktivnega oglja. Če se je krvni tlak izrazito znižal, je treba intravensko aplicirati dopamin ali noradrenalin. Ker specifični antidot ni znan, je nadaljnje zdravljenje drugih neželenih učinkov odvisno od klinične slike.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci kalcijevih kanalčkov, selektivni zaviralci kalcijevih kanalčkov z delovanjem na žile, derivati dihidropiridina; oznaka ATC: C08CA06

Nimodipin je selektivni zaviralec kalcijevih kanalčkov in spada v 1,4-dihidropiridinsko skupino. Kontrakcija celic gladkih mišic je odvisna od kalcijevih ionov, ki pridejo v te celice med depolarizacijo kot počasni ionski transmembranski tokovi. Nimodipin zavira prenos kalcijevih ionov v te celice in tako tudi krčenje gladkih mišic žil. V poskusih na živalih je nimodipin bolj učinkoval na možganske arterije kot na druge arterije v telesu. Verjetno zaradi močne lipofilnosti z lahkoto prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. V likvorju bolnikov, pri katerih so z nimodipinom zdravili subarahnoidno krvavitev, so znašale nimodipinove koncentracije tudi do 12,5 ng/ml.

Nimodipin, deluje antiishemično in antivazokonstriksijsko, predvsem v možganih. Učinkovit je pri preprečevanju in odpravi vazokonstrikcije, ki se pojavi zaradi delovanja vazoaktivnih snovi (serotonin, prostaglandini, histamin) ali krvi in njenih razgradnih presnovkov. Nimodipin ima nevrofarmakološke in psihofarmakološke lastnosti.

Preskušanja pri bolnikih z akutnimi motnjami pri prekrvitvi možganov so pokazale, da nimodipin širi možganske žile in izboljšuje prekrvitev možganov, kar je izraziteje v poškodovanih in slabše prekrvljenih možganskih predelih kot v zdravih.

Po uporabi nimodipina se statistično pomembno zmanjšajo ishemične nevrološke okvare pri bolnikih s subarahnoidno krvavitvijo, ki so nastale zaradi vazospazma, in smrtnost.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Nimodipin se po peroralni uporabi praktično popolnoma absorbira. Nespremenjena učinkovina in njeni zgodnji presnovki prvega prehoda skozi jetra so v plazmi že 10 do 15 minut po zaužitju tablete. Med zdravljenjem z več tabletami na dan (30 mg trikrat na dan) so največje plazemske koncentracije ( $C_{max}$ ) dosežene čez 0,6 do 1,6 ure ( $t_{max}$ ) in znašajo pri starejših bolnikih 7,3 - 43,2 ng/ml. Pri mladih so po posameznih odmerkih 30 mg in 60 mg povprečne največje plazemske koncentracije  $16 \pm 8$  ng/ml oziroma  $31 \pm 12$  ng/ml. Največja plazemska koncentracija in površina pod krivuljo se zvečujeta proporcionalno v razmerju do odmerka - vse do največjega odmerka pri testu (90 mg).

Pri uporabi kontinuiranih infuzij z 0,03 mg/kg/uro je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo pri povprečni plazemski koncentraciji 17,6 do 26,6 ng/ml. Po intravenskem vbrizganju bolusnih injekcij se plazemske koncentracije nimodipina zmanjšajo dvofazno: razpolovna časa sta 5 do 10 minut in okoli 60 minut. Izračunali so, da je porazdelitveni volumen ( $V_p$ , model dveh razdelkov) pri intravenskem dajanju 0,9 do 1,6 l/kg telesne mase. Celotni (sistemski) očistek je 0,6 do 1,9 l/uro/kg.

### Vezava na beljakovine in porazdelitev

Na plazemske beljakovine se veže 97 do 99 % nimodipina. Pri poskusih na živalih je radioaktivni [ $^{14}C$ ]-nimodipin prehajal skozi placento. Verjetno obstaja podobna porazdelitev pri ljudeh, vendar eksperimentalni dokazi niso zadostni. Dokazali so, da se nimodipin in/ali njegovi presnovki pojavljajo v mleku podgane, njihova koncentracija pa je veliko večja kot v materini plazmi. Koncentracije zdravila v humanem mleku so bile enakih velikosti kot ustrezne maternalne plazemske koncentracije.

Med peroralnim in intravenskim zdravljenjem je v likvorju okoli 0,5 % izmerjenih plazemskih koncentracij nimodipina. Te približno ustrezajo prosti koncentraciji v plazmi.

### Presnova, odstranjevanje in izločanje

Nimodipin se odstranjuje s presnovo s pomočjo encimskega sistema citokrom P450 3A4, v glavnem z dehidrogenacijo dihidropiridinskega obroča in oksidacijskim estrskim cepljenjem. Naslednji stopnji presnove sta hidrosilacija 2- in 6-metilnih skupin in glukuronizacija kot konjugacijska reakcija. Trije osnovni presnovki, ki se pojavijo v plazmi, niso rezidualno aktivni ali pa je ta učinek terapevtsko nepomemben.

Delovanje na jetrne encime z indukcijo ali inhibicijo ni znano. Pri človeku se okoli 50 % presnovkov izloči skozi ledvice, 30 % pa z žolčem.

Kinetika izločanja je linearna. Razpolovni čas nimodipina je med 1,1 do 1,7 ure. Končni razpolovni čas je 5 do 10 ur in za določitev intervala med odmerki ni pomembna.

#### Biološka uporabnost

Absolutna biološka uporabnost je 5- do 15-odstotna, kar je posledica presnove pri prvem prehodu skozi jetra (okoli 85 do 95 %).

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri enkratnem in ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala ter vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Odmerki 30 mg/kg/dan in več so zavirali rast ploda in zmanjšali težo ploda pri brejih podganah. Pri odmerkih 100 mg/kg/dan so opazili smrtnost zarodkov. Ni dokazov o teratogenosti. Pri zajcih se pri odmerkih do 10 mg/kg/dan embriotoksični in teratogeni učinki niso pojavili. V eni od peri-ponatalnih študij na podganah, so odmerki 10 mg/kg/dan in več povzročili večjo smrtnost in upočasnili telesni razvoj mladičev. Teh ugotovitev v naslednjih študijah niso potrdili.

#### Toksikološke lastnosti

##### Akutna toksičnost

vrste	spol	vrsta dajanja	LD <sub>50</sub> mg/kg	interval zaupanja za p ≤ 0,05
miš	m	per os	3562	(2746 – 4417)
miš	m	intravensko	33	(28 - 38)
podgana	m	per os	6599	(5118 – 10003)
podgana	m	intravensko	16	(14 - 18)
zajec	ž	per os	pribl. 5000	
zajec	ž	intravensko	pribl. 2,5	
pes	m in ž	per os	med 1000 in 2000	
pes	m in ž	intravensko	pribl. 4,5	

Razlika med vrednostmi LD<sub>50</sub> po peroralnem in intravenskem dajanju kaže, da je po peroralni uporabi velikih odmerkov v obliki suspenzije absorpcija učinkovine nepopolna ali zapoznela. Po peroralni uporabi so simptome zastrupitve opazili samo pri miših in podganah. Ti simptomi so bili: blaga cianoza, zelo zmanjšana gibljivost in zasoplo dihanje. Po intravenskem dajanju so te znake zastrupitve opazili pri vseh preučevanih vrstah, poleg tega pa še tonično-klonične krče.

#### Študije subakutnega prenašanja v obdobju treh in štirih tednov po intravenskem dajanju

Skupinam desetih samcev in desetih samic podgan Wistar so tri tedne dajali nimodipin v odmerkih 0,06 mg/kg, 0,2 mg/kg in 0,6 mg/kg. Učinkovino so emulgirali v 10 odstotni raztopini Cremophor in jo vbrizgali v kavdalno veno. Pri nobeni živali se med zdravljenjem niso pojavili klinični simptomi. Hematološki testi in analiza seča niso pokazali toksičnih učinkov nimodipina vse do odmerka 0,6 mg/kg. Avtopsije, ki so jih naredili na poskusnih živalih po koncu zdravljenja, so pokazale, da so bile ledvice podganjih samcev bistveno težje.

Histopatološke preiskave ledvic niso pokazale patoloških rezultatov, prav tako tudi ne preiskave drugih organov. Na mestih injiciranja ni bilo reakcij. Toksičnih učinkov do odmerka 0,2 mg/kg, ki so jih dajali intravensko tri tedne enkrat na dan, ni bilo. Pri tem niso upoštevali razlike med spoloma.

Kako živali prenašajo nimodipin sistemsko in lokalno, so preučevali v štiritedenski študiji toksičnosti. Zdravilo so intravensko dajali psom, in sicer v odmerkih 0,02 mg/kg, 0,06 mg/kg in 0,2 mg/kg v zmesi

etanola in makrogola 400. Pri kliničnih in laboratorijskih testih ter makroskopskih in histopatoloških preiskavah niso ugotovili nobene poškodbe, ki bi jo povzročila učinkovina.

V drugi študiji so dvema samcema in dvema samicama angleškega braka dajali 150 µg nimodipina/kg/uro v obliki intravenske kapljicne infuzije 8 ur na dan in sedemkrat na teden, kar je trajalo štiri tedne. Namesto v Ringerjevi raztopini so učinkovino raztopili v omenjeni zmesi topila. Štirim kontrolnim živalim so dajali samo infuzije zmesi topil v ustreznih količinah. Klinični simptomi se niso pojavili. V drugi študiji, v kateri so ugotavljali, kako psi zdravilo prenašajo med njegovo subakutno uporabo, so živali dobivale v intravenski infuziji 8 ur na dan 1,2 mg/kg/dan (1,5 ml/kg/uro), in to štiri tedne. Eno uro po infuziji se je krvni tlak znižal, srčni utrip pa zvečal. S hematološkimi in biokemičnimi testi ter analizo seča niso ugotovili nobenih sprememb, ki bi jih povzročila učinkovina. Tudi z makroskopskimi in histopatološkimi preiskavami niso odkrili bolezenskih sprememb.

#### Študije subkroničnega prenašanja zdravila

Pri psih, ki so peroralno dobivali 10 mg/kg telesne mase, se je zmanjšala njihova telesna masa ter vrednosti hematokrita, hemoglobina in eritrocitov, povečal pa se je srčni utrip; učinkovina je vplivala tudi na krvni tlak.

#### Študije kroničnega prenašanja zdravila

Podgane so dve leti zdravili z nimodipinom; v hrano so jim dajali dnevne odmerke do okoli 90 mg/kg. Odmerke do 15 mg/kg/dan so brez vidnih posledic prenašali samci in samice. Onkogenih učinkov zdravila niso ugotovili. Enake odmerke nimodipina so 21 mesecev dajali v hrano tudi mišim. Tudi v tej študiji niso dokazali kancerogenosti nimodipina.

V enoletni študiji pri psih, ki so dobivali odmerke do 6,25 mg/kg/dan, so ugotavljali kako ti zdravilo sistemsko prenašajo. Odmerke do 2,5 mg/kg so dobro prenašali; odmerki 6,25 mg/kg so povzročili rahle, a reverzibilne spremembe pri EKG, ki so bile posledica motenj v srčnem krvnem obtoku. Histopatoloških sprememb srca ali drugih organov pri tem odmerku niso odkrili.

### Študije reprodukcijske toksičnosti

#### Študije plodnosti pri podganah

Odmerki do 30 mg/kg/dan niso vplivali na plodnost podganjih samcev in samic ter naslednjih generacij.

#### Embriotoksične študije

Ko so brejim podganam med embriogenezo dajali 10 mg/kg/dan, niso opazili škodljivih učinkov. Odmerki 30 ali več mg/kg/dan so zavrlji razvoj. Posledica tega je bila manjša teža plodu. Pri odmerku 100 mg/kg/dan se je povečalo število zarodkov, ki so umrli v maternici. Teratogenih učinkov niso opazili.

Tudi pri embriotoksičnih študijah na zajcih z odmerki do 10 mg/kg/dan p.o. niso dokazali teratogenih ali drugih embriotoksičnih učinkov.

#### Perinatalni in ponatalni razvoj pri podganah

Pri preučevanju perinatalnega in ponatalnega razvoja so podganam dajali odmerke do 30 mg/kg/dan. V eni od študij so opazili, da sta bili pri odmerkih po 10 mg/kg/dan ali več povečano perinatalna in ponatalna umrljivost pogostejši, telesni razvoj pa zapoznel. Teh ugotovitev v naslednjih študijah niso potrdili.

### Posebne študije prenašanja zdravila

#### Študije kancerogenosti



Podganam, ki so jih opazovali vse življenje, so dajali v hrano dve leti do 1800 ppm (okoli 90 mg/kg/dan) nimodipina. Kancerogenega delovanja niso ugotovili. Tudi v daljši študiji, v kateri so mišim 21 mesecev dajali 500 mg/kg/dan p.o., niso dokazali kancerogenih lastnosti nimodipina.

Študije genotoksičnosti

Nimodipin je predmet obsežnih študij genotoksičnosti. Vsi testi za indukcijo genskih in kromosomskih mutacij so bili negativni.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

96 odstotni etanol

makrogol 400

natrijev citrat (0,1 g  $\approx$  1 mmol natrija v 50 ml raztopine za infundiranje)

citronska kislina

voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Polivinilkloridni cevni sistem (PVC) adsorbira nimodipin, zato je treba uporabljati infuzijske črpalke s polietilenskim infuzijskim cevnim sistemom (PE).

Učinkovina raztopine za infundiranje Nimotop je občutljiva za svetlobo, zato se je treba pri uporabi izogibati neposredni sončni svetlobi. Če to ni možno, morajo biti steklene brizge in cevni sistem črno, rjavo, rumeno ali rdeče prebarvani oziroma infuzijska črpalka in cevni sistem zaščiten z za svetlobo neprepustnim ovojem. Pred svetlobo nezaščiteno zdravilo Nimotop 0,2 mg/ml raztopina za infundiranje se lahko uporablja do deset ur pri difuzni dnevni ali umetni svetlobi.

### **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ko steklenico vzamete iz originalne ovojnine, jo morate zaščititi pred neposredno sončno svetlobo.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

ena rjava steklenica (steklo tipa 2) s 50 ml raztopine za infundiranje z gumijastim zamaškom, barvnim zaščitnim pokrovom in 1 PE (polietilensko) infuzijsko cevko

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Zdravila se ne sme uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na obojnini.

Zdravila za parenteralno uporabo je treba pred začetkom njihove uporabe vizualno pregledati, ali so se pojavili v njej delci, in preveriti spremembo barve. Ostanka raztopine se ne sme shranjevati za poznejšo uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

*Priprava raztopine za intracisternalno instilacijo*

Med operacijo lahko intracisternalno instiliramo sveže pripravljeno, razredčeno in na telesno temperaturo segreto zdravilo Nimotop 0,2 mg/ml raztopina za infundiranje (1 ml zdravila Nimotop 0,2 mg/ml raztopina za infundiranje + 19 ml Ringerjeve raztopine). Razredčeno raztopino je treba uporabiti takoj po pripravi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer d. o. o.  
Bravničarjeva 13  
1000 Ljubljana, Slovenija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/94/01114/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 11.03.1994  
Datum zadnjega podaljšanja: 19.03.2013

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

10.06.2022