

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Nimotop 30 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg nimodipina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Filmsko obložena tableta je okrogla, rumena, bikonveksna z oznako SK na eni strani in oznako BAYER na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Po končanem začetnem zdravljenju z zdravilom Nimotop 0,2 mg/ml raztopina za infundiranje priporočamo nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Nimotop 30 mg filmsko obložene tablete.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Če ni predpisano drugače, se priporočajo naslednji odmerki:

Po končanem pet- do 14-dnevnem intravenskem zdravljenju priporočamo peroralno jemanje zdravila Nimotop 30 mg filmsko obložene tablete – 2 tableti šestkrat na dan (6 x 60 mg nimodipina na dan).

Kadar se pri bolniku pojavijo neželeni učinki, je treba odmerek ustrezno zmanjšati ali pa z zdravljenjem prenehati.

Jetrna okvara

Hude motnje v delovanju jeter, predvsem jetrna ciroza, lahko zaradi zmanjšane presnove pri prvem prehodu skozi jetra in zmanjšane presnovne očistke povečajo biološko uporabnost nimodipina. Učinki in neželeni učinki tj. znižanje krvnega tlaka, so lahko pri teh bolnikih bolj izraziti.

V takih primerih je treba odmerek zmanjšati ali če je potrebno, razmisliti o prenehanju zdravljenja.

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Po končanem pet- do 14-dnevem intravenskem zdravljenju se priporoča sedemdnevno peroralno jemanje zdravila Nimotop 30 mg filmsko obložene tablete.

Tablete je treba zaužiti cele z nekaj tekočine ne glede na obroke hrane. Odsvetuje se jemanje tablet z grenivkinim sokom (glejte poglavje 4.5). Časovni presledek med dvema odmerkoma naj ne bo krajši od štirih ur.

Trajanje zdravljenja

Profilaktična uporaba

Po končanem intravenskem zdravljenju se priporoča sedemdnevno peroralno jemanje po dve filmsko obloženi tableti Nimotop 30 mg šestkrat na dan na vsake štiri ure (šestkrat 60 mg nimodipina na dan).

Terapevtska uporaba

Po intravenskem zdravljenju se priporoča sedemdnevno peroralno jemanje po dve filmsko obloženi tableti Nimotop 30 mg šestkrat na dan na vsake štiri ure (šestkrat 60 mg nimodipina na dan).

4.3 Kontraindikacije

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

Uporaba nimodipina v kombinaciji z rifampicinom je kontraindicirana, ker se učinkovitost zdravila Nimotop lahko izrazito zmanjša kadar je uporabljen sočasno z rifampicinom (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba peroralnega nimodipina in antiepileptikov (fenobarbitala, fenitoina ali karbamazepina) je kontraindicirana, ker se učinkovitost zdravila Nimotop lahko izrazito zmanjša (glejte poglavje 4.5).

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 (z generaliziranim možganskim edemom).

Zdravilo je treba posebej previdno uporabljati pri bolnikih s hipotenzijo (sistolični 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).

Nimodipin se presnavlja s pomočjo encimskega sistema citokrom P450 3A4. Zdravila, za katera je znano, da zavirajo ali spodbujajo ta encimski sistem, lahko spremenijo presnovo nimodipina pri prvem prehodu skozi jetra ali njegov očistek (glejte poglavji 4.5 in 4.2 – Bolniki z jetrno okvaro).

Zdravila, za katera je znano, da zavirajo encimski sistem citokrom P450 3A4 in zato lahko zvečajo plazemske koncentracije nimodipina, so:

- makrolidni antibiotiki (npr. eritromicin),
- zaviralci proteaz HIV (npr. ritonavir),
- azolni antimikotiki (npr. ketokonazol),
- antidepresiva nefazodon in fluoksetin,
- kinupristin/dalfopristin,

- cimetidin,
- valprojska kislina.

Ob sočasnem jemanju nimodipina in kateregakoli od teh zdravil je treba spremljati krvni tlak in če je potrebno, zmanjšati odmerek nimodipina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki vplivajo na nimodipin

Nimodipin se presnavlja s pomočjo encimskega sistema citokrom P450 3A4, ki je v črevesni sluznici in jetrih. Zdravila, za katera je znano, da zavirajo ali spodbujajo ta encimski sistem, lahko vplivajo na presnovo nimodipina pri prvem prehodu skozi jetra ali na njegov očistek (glejte poglavje 4.2).

Ob sočasnem jemanju nimodipina z zdravili, ki so navedena v nadaljevanju, je potrebno upoštevati obseg in trajanje interakcij.

Rifampicin

Iz izkušenj z drugimi kalcijevimi antagonisti se lahko pričakuje, da sočasna uporaba rifampicina pospeši presnovo nimodipina zaradi indukcije encimov. Učinek nimodipina se tako lahko zmanjša pri sočasni uporabi nimodipina in rifampicina. Sočasna uporaba nimodipina in rifampicina je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Antiepileptiki, ki spodbujajo encimski sistem citokrom P450 3A4 (npr. fenobarbital, fenitoin ali karbamazepin)

Predhodna kronična uporaba antiepileptikov (fenobarbitala, fenitoina ali karbamazepina) izrazito zmanjša biološko uporabnost peroralnega nimodipina. Sočasna uporaba nimodipina in teh antiepileptikov je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pri sočasni uporabi zdravil, ki zavirajo encimski sistem citokrom P450 3A4 je treba spremljati krvni tlak in če je potrebno, prilagoditi odmerjanje nimodipina (glejte poglavje 4.2).

Makrolidni antibiotiki (npr. eritromicin)

Študij o medsebojnem delovanju med nimodipinom in makrolidnimi antibiotiki niso izvedli. Znano je, da nekateri makrolidni antibiotiki zavirajo encimski sistem citokrom P450 3A4 in zato možnega medsebojnega delovanja ni mogoče izključiti. Makrolidnih antibiotikov se zato ne sme uporabljati sočasno z nimodipinom (glejte poglavje 4.4).

Čeprav azitromicin glede na strukturo spada v skupino makrolidnih antibiotikov, ne zavira encimski sistem citokrom P450 3A4.

Zaviralci proteaz HIV (npr. ritonavir)

Študij o možnem medsebojnem delovanju med nimodipinom in zaviralci proteaz HIV niso izvedli. Poročali so, da so zdravila iz te skupine močni zaviralci encimskega sistema citokrom P450 3A4. Možnosti za izrazito in klinično pomembno zvečanje plazemskih koncentracij nimodipina ob sočasni uporabi s temi zaviralci proteaz ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.4).

Azolni antimikotiki (npr. ketokonazol)

Študij o možnem medsebojnem delovanju med nimodipinom in ketokonazolom niso izvedli. Znano je, da azolni antimikotiki zavirajo encimski sistem citokrom P450 3A4. Poročali so o različnih interakcijah drugih dihidropiridinskih kalcijevih antagonistov. Kadar se azolne antimikotike uporablja skupaj s peroralnim nimodipinom, zaradi zmanjšane presnove pri prvem prehodu skozi jetra ni možno izključiti pomembnega zvečanja sistemske biološke uporabnosti nimodipina (glejte poglavje 4.4).

Nefazodon

Študij o možnem medsebojnem delovanju med nimodipinom in nefazodonom niso izvedli. Poročali so, da je ta antidepresiv močan zaviralec encimskega sistema citokrom P450 3A4. Možnega zvečanja

plazemskih koncentracij nimodipina med sočasno uporabo nefazodona, zato ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.4).

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 (glejte poglavje 4.4).

Kinupristin/dalfopristin

Glede na izkušnje s kalcijevim antagonistom nifedipinom lahko sočasna uporaba kinupristina/dalfopristina povzroči zvečanje plazemskih koncentracij nimodipina (glejte poglavje 4.4).

Cimetidin

Sočasna uporaba antagonista histaminskih receptorjev H₂ cimetidina lahko povzroči zvečanje plazemskih koncentracij nimodipina (glejte poglavje 4.4).

Valprojska kislina

Sočasna uporaba antiepileptika valprojska kislina lahko povzroči zvečanje plazemskih koncentracij nimodipina (glejte poglavje 4.4).

Druge interakcije

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 uporabljenih 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.

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.

Interakcije zdravil in hrane:

Grenivkin sok

Grenivkin sok zavira encimski sistem citokrom P450 3A4. Pri uporabi dihidropiridinskih kalcijevih antagonistov in grenivkinega soka lahko zaradi zmanjšane presnove ob prvem prehodu skozi jetra ali zmanjšanega očistka pride do zvečanja plazemske koncentracije nimodipina in podaljšanja njegovega delovanja.

Antihipertenzivni učinek nimodipina je zato lahko povečan in traja najmanj štiri dni po zadnjem zaužitju grenivkega soka.

Uživanju grenivkega soka se je treba med zdravljenjem z nimodipinom izogibati (glejte poglavje 4.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ustreznih in dobro nadzorovanih kliničnih študij pri nosečnicah niso izvedli. Pred uporabo nimodipina v nosečnosti je treba glede na resnost klinične slike 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 oploditve *in vitro*, so zaviralce kalcijevih kanalčkov povezovali z reverzibilnimi biokemičnimi spremembami v glavici semenčic, kar lahko privede do motenj v njihovem delovanju. Pomembnost teh izsledkov 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.

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:	≥1/10
pogosti:	≥1/100 do <1/10
občasni:	≥1/1.000 do <1/100
redki:	≥1/10.000 do <1/1.000
zelo redki:	<1/10.000

	Občasni	Redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija	
Bolezni imunskega sistema	alergijska reakcija, izpuščaj	
Bolezni živčevja	glavobol	
Srčne bolezni	tahikardija	bradikardija
Žilne bolezni	hipotenzija vazodilatacija	
Bolezni prebavil	navzea	ileus
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		prehodno zvečanje vrednosti jetrnih encimov

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
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki zastrupitve

Znaki akutnega prevelikega odmerjanja so izrazito znižanje krvnega tlaka, tahikardija ali bradikardija, prebavne motnje in navzea.

Zdravljenje zastrupitve

Pri akutnem prevelikem odmerku nimodipina je treba z zdravljenjem takoj prenehati. Nujna medicinska pomoč je odvisna od simptomov. Kot nujni terapevtski ukrep se 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 nadaljne 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. Kontraktacija 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.

Raziskave pri bolnikih z akutnimi motnjami pri prekrvitvi možganov so pokazale, da nimodipin širi možganske žile in zboljšuje 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 ± 8 ng/ml oziroma 31 ± 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 stalnih 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.

Biotransformacija, 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 ₅₀ 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 LD₅₀ po peroralnem in intravenskem dajanju kaže, da je po peroralni uporabi velikih odmerkov v obliki suspenzije absorpcija učinkovine nepopolna ali zapoznena. 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 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 zavrli 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

Jedro:

mikrokristalna celuloza
krosповidon
magnezijev stearat
koruzni škrob
povidon 25

Obloga:

Rumeni železov oksid (E172)
makrogol 4000
hipromeloza
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

škatla s 100 filmsko obloženimi tabletami (10 x 10 tablet v pretisnem omotu PP/Al oziroma PVC/PVDC/Al)

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.

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

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/94/01114/002
H/94/01114/004

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

07.11.2018