

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Nimodipin Laboratoire X.O 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.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- zdravljenje motenj možganskih funkcij pri starostnikih (motnje pomnjenja, motivacije in zbranosti ter razpoloženjsko nihanje)

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Nimodipin Laboratoire X.O 30 mg filmsko obložene tablete je treba preveriti, ali te spremembe niso posledica kakšne druge bolezni, ki jo je treba zdraviti posebej.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočen dnevni odmerek je ena tableta trikrat na dan (3 x 30 mg nimodipina), razen če ni drugače predpisano.

Tablete je treba zaužiti cele, z nekaj tekočine, ne glede na obroke hrane. Odsvetuje se jemanje tablet z grenivkinim sokom (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasnem jemanju zdravil, ki zavirajo ali spodbujajo encimski sistem citokrom P450 3A4, je treba prilagoditi odmerjanje, če je potrebno (glejte poglavje 4.5).

Jetrna okvara

Hude motnje v delovanju jeter, predvsem jetrna ciroza, lahko zaradi zmanjšane presnove pri prvem prehodu skozi jetra in zmanjšanega presnovnega očistka povečajo biološko uporabnost nimodipina. Nimodipin se ne sme uporabljati za zdravljenje motenj možganskih funkcij pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (tj. ciroza jeter).

Ledvična okvara

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (glomerulna filtracija < 20 ml/min (0,33 ml/s)) je treba temeljito pretehtati, ali je zdravljenje z zdravilom Nimodipin Laboratoire X.O 30 mg filmsko obložene tablete nujno potrebno. Pri bolnikih je treba opravljati redne kontrolne preiskave.

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

peroralna uporaba

Časovni presledek med dvema odmerkoma naj ne bo krajši od štirih ur.

Trajanje zdravljenja

Po večmesečni uporabi zdravila Nimodipin Laboratoire X.O 30 mg filmsko obložene tablete naj zdravnik preveri, ali je zdravljenje še potrebno.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Nimodipin Laboratoire X.O se ne sme uporabljati pri preobčutljivosti na nimodipin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba nimodipina v kombinaciji z rifampicinom je kontraindicirana, ker se učinkovitost zdravila Nimodipin Laboratoire X.O 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 Nimodipin Laboratoire X.O lahko izrazito zmanjša (glejte poglavje 4.5).

Hude motnje v delovanju jeter, predvsem jetrna ciroza, lahko zaradi zmanjšane presnove pri prvem prehodu skozi jetra in zmanjšanega presnovnega očistka povečajo biološko uporabnost nimodipina. Nimodipin se ne sme uporabljati za zdravljenje motenj možganskih funkcij pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (tj. ciroza jeter).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri zelo starih bolnikih, ki imajo več bolezni, pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (glomerulna filtracija < 20 ml/min (0,33 ml/s)) ter hudo okvaro srca in ožilja je treba temeljito pretehtati, ali je zdravljenje z nimodipinom nujno potrebno. Pri teh bolnikih je treba opravljati redne kontrolne preiskave.

Zdravilo je treba posebej previdno uporabljati pri bolnikih s hipotenzijo (sistolični krvni tlak < 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 vplivajo na ta encimski sistem, lahko spremenijo presnovo nimodipina pri prvem prehodu skozi jetra ali njegov očistek (glejte poglavje 4.5).

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.

Pri sočasnem jemanju nimodipina in katerega koli 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).

Pri 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 pričakuje, da sočasna uporaba rifampicina pospeši presnovo nimodipina zaradi indukcije encimov. Učinek nimodipina se pomembno 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 vpliva na 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 pri 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 možnosti 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 plazemske koncentracije nimodipina med sočasno uporabo nefazodona, zato ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.4).

Fluoksetin

Stalna 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 plazemske koncentracije nimodipina (glejte poglavje 4.4).

Cimetidin

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

Valprojska kislina

Sočasna uporaba valprojske kisline lahko povzroči zvečanje plazemske koncentracije nimodipina (glejte poglavje 4.4).

Druge interakcije

Nortriptilin

Stalna sočasna uporaba nimodipina in nortriptilina je povzročila blago zmanjšanje izpostavljenosti nimodipinu, na plazemsko koncentracijo nortriptilina ni vplivala.

Učinki nimodipina na druga zdravila

Zdravila za zniževanje krvnega tlaka

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

- diuretiki,
- blokatorji receptorjev beta,
- zaviralci angiotenzinske konvertaze,
- antagonisti A1,
- drugi kalcijevi antagonisti,
- blokatorji adrenergičnih receptorjev alfa,
- zaviralci 5-fosfodiesteraze,
- alfa metildopa.

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

Zidovudin

V študijah na opicah se je pri sočasni intravenski uporabi anti-HIV zdravila 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 sočasni uporabi dihidropiridinskih kalcijevih antagonistov in grenivkega soka lahko zaradi zmanjšane presnove ob prvem prehodu skozi jetra ali zmanjšane 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 grenivk/grenivkega soka.

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ustrezni in dobro nadzorovani klinični preskušanj pri nosečnicah niso izvedli. Glede na resnost klinične slike je treba med nosečnostjo pred uporabo nimodipina v raztopini za infundiranje skrbno pretehtati razmerje med koristnostjo 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

Zdravilo Nimodipin Laboratoire X.O lahko zaradi možnega pojava omotice vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali pri zdravljenju z nimodipinom, navedene v spodnji preglednici, temeljijo na podatkih iz kliničnih preskušanj z nimodipinom pri zdravljenju motenj možganskih funkcij pri starostnikih. Razvrščene so po CIOMS III kategorijah pogostnosti (s placebom nadzorovana klinična preskušanja: nimodipin: n = 1594, placebo: n = 1558; nenadzorovana klinična preskušanja: nimodipin: n = 8049; status: 20.10. 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: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

redki: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$

zelo redki: $< 1/10\ 000$

neznana pogostnost: ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

	Pogosti	Občasni
Bolezni imunskega sistema		alergijska reakcija osip
Bolezni živčevja		glavobol vrtočlavica omotica hiperkinezija tremor
Srčne bolezni		palpitacije tahikardija
Žilne bolezni	hipotenzija vazodilatacija	sinkopa edem
Bolezni prebavil		zaprtje driska flatulenca

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 zelo znižal, je treba intravensko aplicirati dopamin ali noradrenalin. Specifični antidot ni znan, zato je nadaljnje zdravljenje drugih neželenih učinkov simptomatsko glede na klinično sliko.

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. Zaradi močne lipofilnosti z lahkoto prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. V študijah na živalih sta bili afiniteta in selektivnost nimodipina za kalcijeve kanale tipa L veliki; posledica tega je zaviranje prehajanja kalcija skozi membrano. Menijo, da nimodipin pri patoloških stanjih, povezanih s povečanim dotokom kalcijevih ionov v živčne celice, kot je npr. možganska ishemija, izboljša stabilnost in funkcionalno zmogljivost teh celic.

S selektivno blokado kalcijevih kanalčkov v določenih predelih možganov, npr. v hipokampusu in možganski skorji, se lahko pojasni pozitivni učinek nimodipina na težave pri učenju in pomnjenju, ki so ga opazili pri različnih modelih živali. Tudi pri širjenju možganskih žil in povečanju krvnega pretoka, kar so opazili pri živalih in ljudeh, deluje verjetno isti molekularni mehanizem.

Nimodipin ščiti živčne celice in stabilizira njihovo delovanje, pospešuje krvni obtok v možganih ter zveča ishemično toleranco, in sicer tako, da deluje na receptorje živčnih celic in receptorje možganskih krvnih žil, ki so povezani s kalcijevimi kanali. Študije so pokazale, da to ne povzroči fenomena kradeža. Klinično je bilo dokazano, da nimodipin izboljša motnje spomina in koncentracije pri bolnikih z motnjami možganskih funkcij. S kliničnim ocenjevanjem splošnega vtisa in motenj pri posamezniku, opazovanjem njegovega obnašanja in s psihometričnimi metodami so ugotovili, da vpliva tudi na druge tipične simptome.

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 intravenski uporabi 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 vrednosti kot ustrezne maternalne plazemske koncentracije.

Med peroralnim in intravenskim zdravljenjem je v likvorju okoli 0,5 % izmerjenih plazemskih koncentracij nimodipina. Te približno ustrezajo koncentraciji proste učinkovine 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 hidroksilacija 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 pomemben.

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 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 $p \leq 0,05$

miš	m ⁽¹⁾	peroralno	3562	(2746-4417)
miš	m	intravensko	33	(28-38)
podgana	m	peroralno	6599	(5118-10003)
podgana	m	intravensko	16	(14-18)
zajec	ž ⁽²⁾	peroralno	pribl. 5000	
zajec	ž	intravensko	pribl. 2,5	
pes	m in ž	peroralno	med 1000 in 2000	
pes	m in ž	intravensko	pribl. 4,5	

(1) moški

(2) ženski

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

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 v EKG, ki so bile posledica motenj v krvnem pretoku skozi srce. Histopatoloških sprememb srca ali drugih organov pri tem odmerku niso odkrili. Podgane, ki so jim dve leti v hrano dajali dnevne odmerke nimodipina do okoli 90 mg/kg, so zdravilo dobro prenašale.

Študije reprodukcijske toksičnosti

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

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 ploda. 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 peroralno niso dokazali teratogenih ali drugih embriotoksičnih učinkov.

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, povečana 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 dolgoročni študiji, v kateri so mišim 21 mesecev dajali 500 mg/kg/dan peroralno, 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

krospovidon

magnezijev stearat

koruzni škrob

povidon

Obloga:

rumeni železov oksid (E172)

makrogol 4000

hipromeloza

titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Škatla s pretisnim omotom iz PP/Al: 5 let

Škatla s pretisnim omotom iz PVC/PVDC/Al: 4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

škatla s 30 filmsko obloženimi tabletami (3 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 ovojninu.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Laboratoire X.O

170 Bureaux de la Colline

92213 Saint-Cloud Cedex

Francija

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

H/94/01114/003

H/94/01114/005

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

Datum prve pridobitve dovoljenja: 11.03.1994

Datum zadnjega podaljšanja: 19.03.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19. 08. 2025