

Version 4.1, 02/2020

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

НИМОТОП S 10 mg/50 ml инфузионен разтвор

NIMOTOP S 10 mg/50 ml solution for infusion

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20020728
Разрешение №	69116 / 13-06-2025
ВГ/МА/МР -	/
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 флакон Нимотоп S инфузионен разтвор съдържа 10 mg нимодипин (*nimodipine*) в 50 ml алкохолен разтворител (еквивалентен на 0,2 mg/ml нимодипин).

Помощно вещество с известно действие: Този лекарствен продукт съдържа 1 mmol (50 ml флакон) натрий на доза. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Бистър инфузионен разтвор за интравенозно приложение

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За превенция и лечение на исхемични неврологични дефицити поради церебрален вазоспазъм вследствие на аневризмален субарахноидален кръвоизлив.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Специални популации

Безопасността и ефикасността на нимодипин при деца на възраст под 18 години не са установени.

Начин на приложение

Нимотоп S инфузионен разтвор се прилага под формата на непрекъсната интравенозна инфузия чрез централен катетър с помощта на инфузионна помпа. Трябва да се прилага чрез трипътен спирателен кран заедно с глюкоза 5%, натриев хлорид 0.9%, лактатен разтвор на Рингер, лактатен разтвор на Рингер с магнезий, разтвор на декстран 40 или HAES® (поли(О-2-хидроксиетил) скорбяла 6% в съотношение 1:4 (нимодипин: едновременно използвания инфузионен разтвор). Също така подходящи за едновременна инфузия са манитол, човешки албумин или кръв.

Трипътният спирателен кран трябва да се използва за свързване на нимодипин полиетиленовата тръба с линията на едновременна инфузия и централен катетър.

Нимотоп S инфузионен разтвор не трябва да се добавя към инфузионни сакове или бутилки и не трябва да бъде смесван с други лекарствени продукти.



Приложението на Нимотоп S инфузионен разтвор трябва да продължи по време на анестезия, хирургическа операция или ангиография.

Дозировка

Инфузионен разтвор за интравенозно приложение:

В началото на лечението 1 mg/h нимодипин (= 5 ml Нимотоп S инфузионен разтвор/час) в продължение на 2 часа (около 15 µg/kg телесно тегло/час).

При добра поносимост и особено ако няма изразено понижаване на кръвното налягане след 2 часа дозата се увеличава до 2 mg/h нимодипин (= 10 ml Нимотоп S инфузионен разтвор/час) (около 30 µg/kg телесно тегло/час).

Пациенти с телесно тегло значително под 70 kg или нестабилно кръвно налягане трябва да започнат с доза от 0.5 mg/h нимодипин (= 2.5 ml Нимотоп S инфузионен разтвор/час).

Капково приложение в система

Пряко приготвен разреден разтвор на нимодипин (1 ml Нимотоп S инфузионен разтвор и 19 ml разтвор на Ringer), затоплен до телесна температура може да се постави капково в система по време на хирургическа интервенция.

Разреденият разтвор от Нимотоп S трябва да се използва незабавно след приготвянето му.

Вид и продължителност на приложение

Профилактична употреба:

Интравенозното лечение не трябва да започва по-късно от 4 дни след кръвоизлив и трябва да продължи през целия период на повишена опасност от вазоспазм, т.е. до 10-14 дни след кравоизлива.

Ако при профилактичното приложение на Нимотоп S инфузионен разтвор, източникът на кръвоизлива се лекува хирургично, то интравенозното лечение с Нимотоп S инфузионен разтвор трябва да бъде продължено най-малко 5 дни след операцията.

При приключване на лечението с инфузия е препоръчително пациентът да продължи с перорален прием на 6 x 60 mg нимодипин дневно през интервали от 4 часа в продължение на 7 дни.

Терапевтична употреба:

Лечението на съществуващи исхемични неврологични дефицити, причинени от вазоспазм вследствие на аневризмален субарахноидален кръвоизлив, трябва да започне възможно най-рано и да продължи поне 5, но не повече от 14 дни.

Препоръчително е този режим да бъде последван от перорално приложение на 6 x 60 mg нимодипин дневно през интервали от 4 часа в продължение на 7 дни.

Ако при терапевтичното приложение на Нимотоп S инфузионен разтвор, източникът на кръвоизлива се лекува хирургично, то интравенозното лечение с Нимотоп S инфузионен разтвор трябва да бъде продължено най-малко 5 дни след операцията.

4.3 Противопоказания

Нимотоп S инфузионен разтвор не трябва да се използва в случай на свръхчувствителност към активното вещество нимодипин или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.6.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Въпреки че лечението с нимодипин не се свързва с повишено вътречерепно налягане, внимателно наблюдение се препоръчва в тези случаи или при повишено съдържание на течности в мозъчната тъкан (генерализиран мозъчен оток).



Повишено внимание се препоръчва при пациенти с ниско кръвно налягане (систолично кръвно налягане под 100 mmHg).

При пациенти с нестабилна стенокардия или в рамките на първите 4 седмици след остър инфаркт на миокарда, лекуващият лекар трябва да обмисли потенциалния риск (напр. понижена перфузия на коронарна артерия и исхемия на миокарда) спрямо ползата (напр. подобрене на мозъчната перфузия).

Бъбречната функция може да се влоши, ако потенциално нефротоксични лекарства (напр. аминогликозиди, цефалоспорини, фуросемид) се прилагат едновременно, също и при пациенти, чиято бъбречна функция е вече увредена. Бъбречната функция трябва да се наблюдава внимателно в тези случаи, като при евентуалното ѝ влошаване трябва да се обмисли прекратяване на лечението (вж. точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Нимотоп S инфузионен разтвор съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа 23 mg натрий в 50 ml флакон, които са еквивалентни на 1,15% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Нимотоп S инфузионен разтвор съдържа етанол

Доза от 10 ml от това лекарство, приложена на възрастен с тегло 70 kg ще доведе до експозиция 28 mg/kg етанол, което може да предизвика покачване на концентрацията на алкохол в кръвта с около 4 mg/100 ml.

За сравнение, при употребата от възрастен на чаша вино или 500 ml бира, концентрацията на алкохол в кръвта е вероятно да бъде около 50 mg/100 ml.

Едновременното приложение с лекарства, съдържащи напр. пропиленгликол или етанол може да доведе до кумулиране на етанол и да предизвика нежелани ефекти по-специално при малки деца с нисък или недоразвит метаболитен капацитет.

Тъй като това лекарство обикновено се прилага бавно чрез продължителна инфузия, ефектите на алкохола може да са отслабени.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени продукти, влияещи върху нимодипин

Флуоксетин

Едновременното приложение при равновесни концентрации на нимодипин и антидепресанта флуоксетин води до приблизително 50% по-високи плазмени концентрации на нимодипин. Експозицията на флуоксетин значително намалява, докато неговия активен метаболит норфлуоксетин остава непроменен.

Нортриптилин

Едновременната употреба на нимодипин и нортриптилин при равновесни плазмени концентрации води до леко понижение на експозицията на нимодипин, докато плазмената концентрация на нортриптилин остава непроменена.

Ефекти на нимодипин върху други лекарствени продукти:

Антихипертензивни средства

Нимодипин може да засили ефекта от понижаване на кръвното налягане на едновременно прилагани антихипертензивни продукти, като:



- диуретици
- β -блокери
- ACE инхибитори
- A1- антагонисти
- други калциеви антагонисти
- α -адренергични блокери
- PDE5 инхибитори
- α -метилдопа

Въпреки това, ако едновременното лечение с един от тези лекарствени продукти не може да се избегне, пациентът трябва да се бъде под особено внимателно наблюдение.

Едновременното интравенозно приложение на β -блокери може да доведе до взаимно потенциране на отрицателното инотропно действие, вариращо до декомпенсирана сърдечна недостатъчност.

Бъбречната функция може да се влоши, ако потенциално нефротоксични лекарства (напр. аминогликозиди, цефалоспорини, фуросемид) се прилагат едновременно, също и при пациенти, чиято бъбречна функция е вече увредена. Бъбречната функция трябва да се наблюдава внимателно в тези случаи, като при евентуалното ѝ влошаване трябва да се обмисли прекратяване на лечението (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Зидовудин

При проучване с маймуни, едновременното интравенозно приложение на анти HIV лекарството зидовудин и нимодипин води до повишени стойности на AUC на зидовудин, докато обемът на разпределение и клирънсът са значително понижени.

Други форми на взаимодействие

Тъй като Нимотоп S инфузионен разтвор съдържа 23,7 об. % алкохол, взаимодействия с лекарства, несъвместими с алкохол трябва да се имат предвид (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Взаимодействие, което е доказано, че не съществува

Халоперидол

Едновременното приложение на нимодипин при равновесни плазмени концентрации при пациенти на индивидуално продължително лечение с халоперидол не показва никакъв потенциал за взаимодействие.

Едновременното приложение на перорални нимодипин и диазепам, дигоксин, глибенкламид, индометацин, ранитидин и варфарин не показва никакъв потенциал за взаимодействие.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не са провеждани подходящи и контролирани клинични проучвания с бременни жени. Поради това нимодипин инфузионен разтвор трябва да се използва при бременност само след внимателно оценяване на ползите и потенциалните рискове, произтичащи от тежестта на клиничната картина.

Кърмене

Нимодипин и неговите метаболити се откриват в майчиното мляко в концентрации сходни с тези в плазмата на майката. Следователно майките трябва да бъдат посъветвани да престанат да кърмят, когато приемат това лекарство.



Фертилитет

В единични случаи на *in vitro* оплождане, калциевите антагонисти се свързват с обратими биохимични промени в главата на сперматозоидите, което може да доведе до увреждане на функцията на спермата. Значението на тази находка при краткотрайно лечение не е известно.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

По принцип Нимотоп S може да увреди способността да се шофира или работи с машини поради възможност от световъртеж. В случай на използване на Нимотоп S инфузионен разтвор, това влияние няма да бъде от значение.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честотите на нежелани лекарствени реакции (НЛР), докладвани с нимодипин и обобщени в таблицата по-долу, са въз основа на клинични проучвания с нимодипин за показанието, представено в точка 4.1 и класифицирани според категориите CIOMS III по честота (плацебо-контролирани проучвания: нимодипин N=703, плацебо N=692; неконтролирани проучвания: нимодипин N= 2496; статус: 31.08.2005). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Честотите са определени като:

много чести ($\geq 1/10$),

чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),

нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$),

редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$),

много редки ($< 1/10\ 000$),

С неизвестна

Честота (не могат да бъдат оценени въз основа на наличните данни).

Таблица 1: НЛР

Системно-органични класове (MedDRA)	Нечести	Редки	С неизвестна Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения		
Нарушения на имунната система	Алергична реакция Обрив		
Нарушения на нервната система	Главоболие		
Сърдечни нарушения	Тахикардия	Брадикардия	
Съдови нарушения	Хипотония Вазодилатация		
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Илеус (чревна непроходимост)	
Хепато-билиарни нарушения		Временно повишени стойности на чернодробни ензими	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Реакции на мястото на инжектиране и инфузия (Тромбо-)флебит на мястото на инфузия	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителната агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

а) Симптоми на интоксикация

Очаквани симптоми на остро предозиране са изразено понижаване на кръвното налягане, тахикардия или брадикардия и (след перорално приложение) стомашно-чревни нарушения и гадене.

б) Лечение на интоксикация

В случай на остро предозиране, лечението с Нимотоп S инфузионен разтвор трябва незабавно да се прекрати. Спешните мерки трябва да са в зависимост от симптомите. Ако веществото е прието перорално, спешните терапевтични мерки включват стомашна промивка с допълнителен прием на въглен. Ако има изразено понижаване на кръвното налягане, допамин или норадреналин могат да се приложат интравенозно. Тъй като няма специфичен антидот, последващото лечение на други нежелани реакции трябва да се проведе според най-изявените симптоми.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Селективни блокери на калциевите канали с предимно съдово действие, Дихидропиридинови производни

АТС код: C08C A06

Нимодипин е калциев антагонист, който принадлежи към класа на 1,4-дихидропиридините. Процесите на съкращение на гладките мускулни клетки зависят от калциевите йони, които влизат в тези клетки при деполяризацията като бавни йонни трансмембранни потоци. Нимодипин инхибира преноса на калциевите йони в тези клетки и по този начин потиска гладкомускулните съкращения на съдовете. При опити с животни, нимодипин показва по-голям ефект върху мозъчните артерии, отколкото върху артерии на други места в тялото. Вероятно защото той е силно липофилен, което му позволява да премине кръвно-мозъчната бариера: Концентрации на нимодипин от порядъка на 12,5 ng/mL са били открити в цереброспиналната течност на пациенти със субарахноидална хеморагия лекувани с нимодипин.

Нимодипин притежава предимно церебрална противосъдосвиваща и противоисхемична активност. Вазоконстрикцията предизвикана *in vitro* от различни вазоактивни вещества (например серотонин, простагландини и хистамин), или от кръвта и продукти от разлагането на кръвта може да бъде предотвратена или елиминирана чрез нимодипин. Нимодипин има също и неврофармакологични и психофармакологични свойства.



Изследвания при пациенти с остри нарушения на кръвоснабдяването в мозъка показват, че нимодипин разширява кръвоносните съдове в мозъка и стимулира кръвообръщението в мозъка. Повишението в перфузията е като правило по-голямо в предварително повредени или неоросявани участъци в мозъка, отколкото в здравите области.

Поради това, употребата на нимодипин значително намалява исхемичното неврологично увреждане при пациенти със субарахноидален кръвоизлив и смъртността е значително намалена от нимодипин.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Активното вещество нимодипин се абсорбира практически напълно, когато се приема перорално. Непромененото активно вещество и неговите 'ранни' метаболити на първо преминаване могат да се открият в плазмата до 10-15 минути след поглъщане на таблетката. След многократно перорално приложение (3 x 30 mg дневно) пиковите плазмени концентрации (C_{max}) са 7,3–43,2 ng/ml при пациенти в старческа възраст, като тези концентрации се постигат след 0,6–1,6 часа (t_{max}). При млади хора, след прием на еднократна доза от 30 mg или 60 mg са измерени средни пикови плазмени концентрации съответно от 16 ± 8 ng/ml и 31 ± 12 ng/ml. Пиковата плазмена концентрация и площта под кривата (AUC) се повишават пропорционално на дозата до най-високата тествана доза (90 mg).

Непрекъснати инфузии от 0,03 mg/kg/h водят до средни плазмени концентрации в условия на устойчиво равновесие от 17,6 – 26,6 ng/ml. След интравенозни болусни инжекции, плазмените концентрации на нимодипин се понижават двуфазно с елиминационен полуживот съответно от 5-10 min и около 60 min. Обемът на разпределение (V_{ss} , според модела с два отдела) при интравенозно приложение е изчислен 0,9 – 1,6 l/kg телесно тегло. Общият (системен) клирънс е 0,6 -1,9 l/h/kg.

Свързване с протеини и разпределение

Нимодипин е свързан до 97-99% с плазмените протеини. Доказано е, че нимодипин преминава през плацентарната бариера при изпитвания с животни с радиоактивно маркиран [^{14}C]-нимодипин. Въпреки липсата на данни от проучвания при хора в това отношение, може да се предположи, че нимодипин ще премине и през човешката плацента. При изпитвания с плъхове се наблюдават значително по-високи концентрации на нимодипин и/или неговите метаболити в кърмата на женските индивиди отколкото в плазмата на майките. При хора концентрациите на нимодипин установени в кърмата са със същите стойности, както в плазмата на майките. След перорално и интравенозно приложение нимодипин може да бъде открит в цереброспиналната течност в концентрации, съответстващи приблизително на 0,5% от измерените плазмени концентрации. Те съответстват приблизително на свободната концентрация в плазмата.

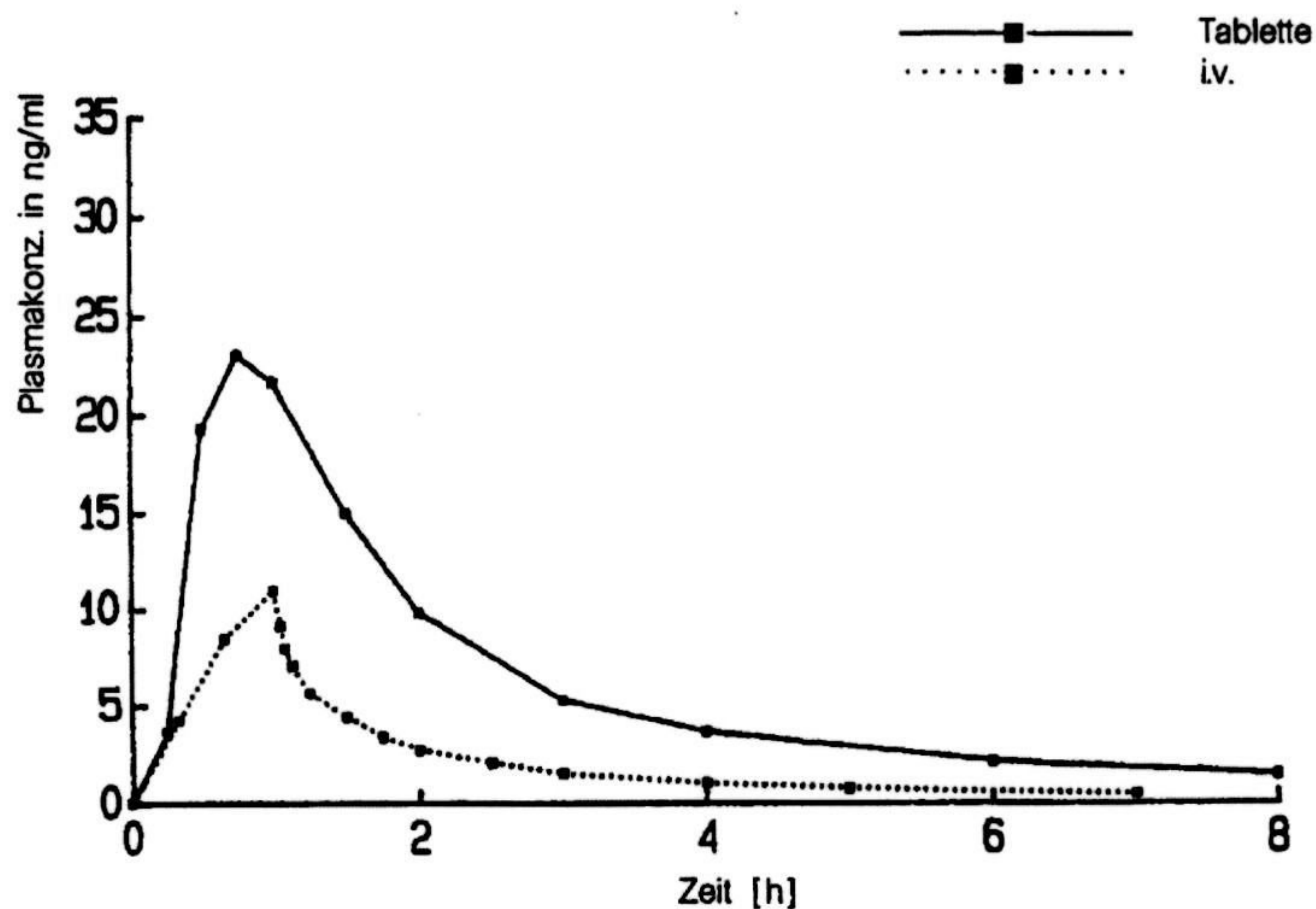
Метаболизъм, отделяне и екскреция

Нимодипин се отделя метаболитно чрез цитохром P450 3A4 система, главно чрез дехидрогениране на дихидропиридиновия пръстен и окислително естерно разграждане. Следващи важни метаболитни етапи са окислителното естерното разграждане, хидроксилиране на 2- и 6-метилови групи и глюкурониране като конюгатна реакция. Трите основни метаболита в плазмата имат или само терапевтично незначителна остатъчна активност, или никаква такава.

Ефекти върху чернодробните ензими чрез индукция или инхибиране не са известни. При хора, приблизително 50% от метаболитите се екскретират през бъбреците и 30% през жлъчката. Кинетиката на елиминиране е линейна.



Елиминационният полуживот на нимодипин варира между 1,1-1,7 часа. Крайният елиминационен полуживот от 5-10 часа няма връзка с установяването на интервала на дозиране.



Плазмени концентрации в ng/ml
Време [h]
Таблетка
i.v.

Криви на средни плазмени концентрации на нимодипин след перорално приложение на 30 mg под формата на таблетка и след интравенозна инфузия на 0,015 mg/kg за 1 час (n=24, доброволци в старческа възраст)

Бионаличност

Поради продължителния метаболизъм на първо преминаване (около 85-95%), абсолютната бионаличност е 5-15%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни от конвенционални проучвания за токсичност след еднократни и многократни дози, репродуктивна токсичност, генотоксичност и канцерогенен потенциал не показват какъвто и да е особен риск при хората.



При бременни плъхове, дози от 30 mg/kg/дневно и по-високи потискат ембрионалния растеж и водят до намалено ембрионално тегло. При дози от 100 mg/kg/дневно се наблюдава ембрионална смърт. Не са наблюдавани тератогенни ефекти. При зайци не се наблюдава ембриотоксичност и тератогенност при дози до 10 mg/kg/дневно. В едно пери-постнатално проучване при плъхове, са наблюдавани смъртност и забавено физическо развитие при дози от 10 mg/kg/дневно и по-високи. Тези данни не са потвърдени от други проведени проучвания.

Токсикологични свойства

Таблица 2: Остра токсичност

Видове	Пол	Път на приложение	LD50 mg/kg	Доверителен интервал за $p < 0.05$
Мишка	Мъжки	Перорален	3562	(2746-4417)
Мишка	Мъжки	Интравенозен	33	(28-38)
Плъх	Мъжки	Перорален	6599	(5118-10003)
Плъх	Мъжки	Интравенозен	16	(14-18)
Заяк	Женски	Перорален	Приблизително 5000	
Заяк	Женски	Интравенозен	Приблизително 2.5	
Куче	Мъжки и женски	Перорален	Между 1000 и 2000	
Куче	Мъжки и женски	Интравенозен	Приблизително 4.5	

Разликата между стойностите на LD50 след перорално и интравенозно приложение показва, че след перорално приложение на високи дози, под формата на суспензия, абсорбцията на активното вещество или е непълна или забавена. След перорално приложение симптомите на отравяне са наблюдавани само при мишки и плъхове. Тези симптоми включват: лека цианоза, силно намалена подвижност и задъхване при дишане. След интравенозно приложение тези признаци на отравяне са наблюдавани във всички изследвани видове, с добавянето на тонично-клонични гърчове.

Проучвания за субхронична поносимост при 3 и 4 седмици след интравенозно приложение

На групи от по 10 мъжки и 10 женски плъхове Вистар (Wistar) е даван нимодипин в продължение на 3 седмици в дози от 0.06, 0.2 и 0.6 mg/kg. Веществото е емулгирано в 10% разтвор Кремофор (Cremophor) и инжектирано в опашната вена. Всички животни преживяват периода на лечение без клинични симптоми. Хематологичните тестове и анализи на урината не показват никакви токсични ефекти на нимодипин при доза до 0.6 mg/kg. Аутопсиите, проведени върху експерименталните животни след края на лечението показват, че бъбреците на мъжките плъхове са значително по-тежки.

Въпреки това, хистопатологичното изследване на бъбреците, както и прегледите на всички други органи и системи, не показват никакви патологични находки. Локалната поносимост, в областите на местата на инжектиране, също е добра. Пренебрегвайки разликите между половете, може да се каже, че във всеки случай дози до 0,2 mg/kg, прилагани интравенозно, веднъж дневно за период от 3 седмици, се понасят без токсични ефекти.

Системната и локалната поносимост са изпитвани в едно 4-седмично проучване за токсичност на интравенозно приложение при кучета. Веществото е прилагано в дози от 0.02, 0.06 и 0.2 mg/kg.



в смес от етанол и полиетиленгликол 400. Клиничните и лабораторни тестове, както и макроскопските и хистопатологични изследвания не могат да установят всички вреди, причинени от веществото.

В друго проучване, на 2 мъжки и 2 женски гончета е прилаган 150 µg нимодипин/kg/h под формата на интравенозна система в продължение на 8 часа дневно, 7 пъти седмично, през целия период от 4 седмици. Веществото се разтваря в гореописаната смес от разтворители като байпас към разтвора на Ringer; на 4 контролни животни са приложени инфузии в съответните количества на сместа от разтворители самостоятелно. Нимодипин се понася без развитие на клинични симптоми. Във второто субакутно проучване с кучета, доза от 1.2 mg/kg/ден, приложена чрез интравенозна инфузия в продължение на 8 часа дневно (1.5 ml /kg/h) за 4 седмици е причинила спад на кръвното налягане и повишаване на сърдечната честота един час след инфузията. Хематологичните и биохимични тестове и анализи на урината не показват каквито и да било изменения, причинени от тестваното вещество. Макроскопските и хистопатологични изследвания не са дали също никакви патологични находки.

Проучвания за субхронична поносимост

При кучета перорално приложение на 10 mg/kg телесно тегло води до намаляване на телесното тегло, понижаване на хематокрита, хемоглобина и еритроцитите, сърдечната честота се повишава и кръвното налягане се повлиява от веществото.

Проучвания за хронична поносимост

Плъхове са били лекувани с нимодипин, смесен с храна, в дневни дози от около 90 mg/kg/ден в продължение на 2 години. Дози до 15 mg/kg/ден се понасят, както от мъжки, така и от женски индивиди, без никаква видима вреда. Няма доказателства за онкогенни ефекти на веществото. Горните дози на нимодипин са давани на мишки като добавка към храната в продължение на 21 месеца. Това проучване също не доказва, каквато и да е туморогенна активност.

В едногодишно проучване с кучета е била изследвана системната поносимост на дози до 6,25 mg нимодипин/kg/ ден. Дози до 2.5 mg/kg се оказат безвредни, докато дози от 6,25 mg/kg довели до електрокардиографски промени, поради смущения в кръвообръщението на миокарда. Въпреки това, при тази доза не бяха открити хистопатологични промени в сърцето.

Проучвания върху репродуктивната токсичност

Проучвания на фертилитета при плъхове

Фертилитетът на мъжки и женски плъхове и следващите поколения остава изцяло невредим при дози до 30 mg/kg/ден.

Проучвания за ембриотоксичност

Приложението на 10 mg/kg/ден при бременни плъхове по време на ембриогенезата, не са показали вредни ефекти. Дози от 30 mg/kg/ден и по-големи потискат растежа, което води до намалено тегло на плода, а при 100 mg/kg/ден – повишена смъртност на ембрионите.

Проучвания за ембриотоксичност при зайци с перорални дози до 10 mg/kg/ден не дават никакви доказателства за тератогенни или други ембриотоксични ефекти.

Перинатално и постнатално развитие при плъхове

За да се изследва перинаталното и постнаталното развитие, са проведени проучвания при плъхове с дози до 30 mg/kg/ден. В едно проучване са наблюдавани повишена перинатална и постнатална смъртност и забавено физическо развитие с дози от 10 mg/kg/ден и по-големи. Тези резултати не бяха потвърдени в следващи проучвания.

Специални проучвания на поносимостта

Проучвания за канцерогенност

Проучване през жизнения цикъл, в което плъхове получават нимодипин в дози до 1800 ppm (около 90 mg/kg/ден) с храната в продължение на 2 години не дава никакво доказателство



онкогенен потенциал. По подобен начин, дългосрочно проучване, в което мишки са получавали перорално 500 mg/kg/ден в продължение на 21 месеца, не предоставя доказателства, че нимодипин притежава онкогенен потенциал.

Проучвания за мутагенност

Нимодипин е предмет на обширни изследвания за генотоксичност. Всички тестове за предизвикване на мутагенни и хромозомни мутации са отрицателни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Етанол (96 процентен), макрогол 400, натриев цитрат дихидрат (0.1 g $\cong$ 1.0 mmol натрий), лимонена киселина, вода за инъекции.

6.2 Несъвместимости

Тъй като активното вещество на Нимотоп S инфузионен разтвор, се абсорбира от поливинилхлорид (PVC), той може да се използва само с инфузионни помпи с инфузионни линии от полиетилен (PE).

Тъй като активното вещество на Нимотоп S инфузионен разтвор е леко чувствително към светлина, трябва да се избягва излагането му на директна слънчева светлина. Ако излагането на директна слънчева светлина не може да бъде избегнато, трябва да се вземат подходящи мерки (напр. защита на инфузионната помпа и линиите с покрития, през които светлината не може да премине, използване на оцветени инфузионни линии). Въпреки това не трябва да се вземат специални защитни мерки в продължение на 10 часа, ако Нимотоп S се използва при дифузна слънчева или изкуствена светлина.

Нимотоп S инфузионен разтвор не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или да се прибавя към инфузионни сакове или бутилки.

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка.

За информация относно специалните условия за предпазване от светлина, вж. точка 6.2.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Нимотоп S инфузионен разтвор е бистър инфузионен разтвор. Флакони с мътно или с променено съдържание не трябва да се използват. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърля.

6.5 Вид и съдържание на опаковката



Картонена опаковка с 50 ml флакон от кафяво стъкло (стъкло тип 2) с гумена запушалка, оцветена капачка с резба и инфузионна линия (РЕ)

Опаковки: 1 флакон и 1 инфузионна линия; 5 флакона и 5 инфузионни линии.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Лекарствени продукти за парентерално приложение трябва да се проверяват визуално за твърди частици и промяна на цвета преди приложение. Неизползваното количество разтвор не трябва да се съхранява за по-нататъшна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Laboratoire X.O
170 Bureaux de la Colline
92213 Saint-Cloud Cedex
Франция

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20020728

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25 февруари 1985 г.

Дата на последното подновяване: 27 декември 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

