

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

НИМОТОП S 30 mg филмирани таблетки

NIMOTOP S 30 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2002727
Разрешение №	69117
ВГ/МА/МР -	13-06-2025
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 филмирана таблетка Нимотоп S съдържа 30 mg нимодипин (*nimodipine*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Кръгли, жълти, биконвексни филмирани таблетки, обозначени с "Bayer Cross" от едната страна и "SK" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За превенция и лечение на исхемични неврологични дефицити поради церебрален вазоспазъм вследствие на аневризмален субарахноидален кровоизлив. Нимотоп S филмирани таблетки са показани след употреба на Нимотоп S инфузионен разтвор.

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

Приложението на Нимотоп S филмирани таблетки се препоръчва за период от около 7 дни след края на 5-14 дневна инфузионна терапия с Нимотоп S инфузионен разтвор.

Като цяло, филмираните таблетки трябва да се поглъщат цели и с малко течности, без значение от времето за хранене. Сокът от грейпфрут трябва да се избягва (вж. точка 4.5

„Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие“).

Интервалът между последователните дози не трябва да бъде по-кратък от 4 часа.

Дозировка

Препоръчителната процедура е приложението на Нимотоп S инфузионен разтвор в продължение на 5 - 14 дни, последвано от дневна доза от 6 x 2 Нимотоп S филмирани таблетки (6 x 60 mg нимодипин).

При пациенти с изяви на нежелани реакции, дозата трябва да бъде намалена или лечението да бъде прекратено.



При пациенти на съпровождащо лечение с лекарствени продукти, инхибитори или индуктори на CYP 3A4 може да се наложи коригиране на дозата (вж. точка 4.5 „Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие“).

Профилактична употреба:

При приключване на лечението с инфузия е препоръчително пациентът да продължи с перорално приложение на 6 x 60 mg Нимотоп S филмирани таблетки дневно през интервали от 4 часа в продължение на 7 дни.

Терапевтична употреба:

След интравенозно приложение е препоръчително перорално приложение на 6 x 60 mg Нимотоп S филмирани таблетки дневно през интервали от 4 часа в продължение на 7 дни.

Пациенти с чернодробно увреждане

Тежко увредена чернодробна функция, особено с цироза на черния дроб, може да доведе до повишена бионаличност на нимодипин поради намален капацитет на първо преминаване и понижен метаболитен клирънс. Лекарствените реакции и нежеланите лекарствени реакции, напр. понижено кръвно налягане, могат да са по-изразени при такива пациенти.

В подобни случаи, дозата трябва да бъде намалена или при необходимост да се обмисли евентуалното прекратяване на лечението.

4.3 Противопоказания

Нимотоп S филмирани таблетки не трябва да бъде приеман при известна свръхчувствителност към активното вещество нимодипин или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Употребата на нимодипин в комбинация с рифампицин е противопоказана, тъй като ефикасността на Нимотоп S филмирани таблетки може значително да се понижи при едновременно приложение с рифампицин (вж. точка 4.5 „Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие“).

Ендовременната употребата на перорален нимодипин и антиепилептичните лекарства фенобарбитал, фенитоин или карбамазепин е противопоказана, тъй като ефикасността на Нимотоп S филмирани таблетки може значително да се понижи (вж. точка 4.5 „Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие“).

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 в случаи на 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. подобрение на мозъчната перфузия).

Нимодипин се метаболизира чрез цитохром P450 3A4 система. Други лекарства, за които е известно, че инхибират или индуцират тази ензимна система, могат да повлияят ефекта на първо преминаване или клирънса на нимодипин (вж. точка 4.5 „Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие“).



лекарствени продукти и други форми на взаимодействие", точка 4.2 "Дозировка и начин на приложение – Пациенти с чернодробно увреждане").

Лекарствени продукти, за които е известно, че са инхибитори на цитохром P450 3A4 система и следователно могат да доведат до повишени плазмени концентрации на нимодипин са, напр.:

- макролидни антибиотици (напр. еритромицин)
- анти-HIV протеазни инхибитори (напр. ритонавир)
- Азолови противогъбични препарати (напр. кетоконазол)
- антидепресанти: нефазодон и флуоксетин
- хинупристин/далфопристин
- циметидин
- валпроева киселина

Ако Нимотоп S филмирани таблетки се приемат едновременно с някой от гореспоменатите лекарствени продукти, кръвното налягане на пациента трябва да бъде мониторирано и ако е необходимо да се обмисли намаляване на дозата нимодипин.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени продукти, които влияят върху нимодипин:

Нимодипин се метаболизира чрез цитохром P450 3A4 система, която се намира в чревната лигавица и черния дроб. Следователно, лекарствени продукти, които индуцират или потискат тази система, могат да повлияят ефектът на първо преминаване или клирънсът на нимодипин (вж. точка 4.2 "Дозировка и начин на приложение – Пациенти с чернодробно увреждане"). Обхватът и продължителността на взаимодействията трябва да се имат предвид, ако се планира едновременно приложение на нимодипин със следните лекарствени продукти:

Рифампицин

От опита с други калциеви антагонисти трябва да се очаква, че рифампицин ускорява метаболизма на нимодипин чрез ензимна индукция. Следователно, ефикасността на нимодипин може да е значително намалена когато се прилага едновременно с рифампицин. Употребата на нимодипин в комбинация с рифампицин е противопоказана (вж. точка 4.3 „Противопоказания“).

Антиепилептични лекарства (напр. фенobarбитал, фенитоин, карбамазепин), които индуцират цитохром P450 3A4 система

Бионаличността на перорално прилагания нимодипин е значително понижена от предшестващо продължително лечение с антиепилептичните лекарства фенobarбитал, фенитоин или карбамазепин. Следователно, едновременната употреба на перорално прилаган нимодипин с тези антиепилептични лекарства е противопоказана (вж. точка 4.3 „Противопоказания“).

При едновременното приложение със следните инхибитори на цитохром P450 3A4 система кръвното налягане на пациента трябва да бъде мониторирано и ако е необходимо дозировката на нимодипин коригирана (вж. точка 4.2 „Дозировка и начин на приложение“):

Макролидни антибиотици (напр. еритромицин)

Не са провеждани проучвания за взаимодействието между нимодипин и макролидни антибиотици. Известно е, че определени макролидни антибиотици инхибират цитохром P450 3A4 системата и потенциалът на лекарствено взаимодействие не може да се определи на този етап. Следователно, макролидни антибиотици не трябва да се прилагат в комбинация с нимодипин (вж. точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“).

Азитромицин, въпреки че структурно се отнася към класа на макролидни антибиотици, не притежава свойството да инхибира CYP3A4.



Анти-HIV протеазни инхибитори (напр. ритонавир)

Не са провеждани официални проучвания за изследване потенциалното взаимодействие между нимодипин и анти-HIV протеазни инхибитори. Докладвано е, че лекарства от този клас са силни инхибитори на цитохром P450 3A4 системата. Следователно, потенциал за забележимо и клинично значимо повишаване на плазмените концентрации на нимодипин при едновременно приложение с тези протеазни инхибитори не може да се изключи (вж. точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“).

Азолови антигъбични препарати (напр. кетоконазол)

Не е провеждано официално проучване за изследване потенциалното лекарствено взаимодействие между нимодипин и кетоконазол. Азоловите антимикотици е известно, че инхибират цитохром P450 3A4 системата и различни взаимодействия са докладвани за други дихидропиридин калциеви антагонисти. Следователно, когато се прилагат заедно с перорален нимодипин, съществено увеличение на системната бионаличност на нимодипин, поради намален метаболизъм на първо преминаване, не може да се изключи (вж. точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“).

Нефазодон

Не са провеждани официални проучвания за изследване потенциалните взаимодействия между нимодипин и нефазодон. Докладвано е, че този антидепресант е силен инхибитор на цитохром P450 3A4 системата. Следователно, потенциал за повишаване на плазмените концентрации на нимодипин при едновременно приложение с нефазодон не може да се изключи (вж. точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“).

Флуоксетин

Едновременното приложение при равновесни концентрации на нимодипин с антидепресанта флуоксетин води до около 50% по-високи плазмени концентрации на нимодипин. Експозицията на флуоксетин значително намалява, докато неговия активен метаболит норфлуоксетин остава непроменен (вж. точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“).

Хинупристин/далфопристин

Въз основа на опита с калциевия антагонист нифедипин, едновременното приложение с хинупристин/далфопристин може да доведе до повишени плазмени концентрации на нимодипин (вж. точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“).

Циметидин

Едновременното приложение на H2-антигониста циметидин може да доведе до повишени плазмени концентрации на нимодипин (вж. точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“).

Валпроева киселина

Едновременното приложение на антиконвулсанта валпроева киселина може да доведе до повишени плазмени концентрации на нимодипин (вж. точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“).

Допълнително лекарствено взаимодействие:**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.

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

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.

Взаимодействия с храни и напитки

Сок от грейпфрут

Сокът от грейпфрут инхибира цитохром P450 3A4 системата. Приложението на дихидропиридин калциев антагонист заедно със сок от грейпфрут може да доведе до повишени плазмени концентрации и удължено действие на нимодипин, поради забавен метаболизъм на първо преминаване и намален клирънс. Като следствие, ефекта на понижаване на кръвното налягане може да се засили. Този ефект продължава най-малко четири дни след последната консумация на сок от грейпфрут. Следователно консумацията на грейпфрут или пиенето на сок от грейпфрут трябва да се избягва при провеждане на лечение с нимодипин (вж. точка 4.2 „Дозировка и начин на приложение“).

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 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 прекратят 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.

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	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			хипоксия

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 стомашно-чревни нарушения и гадене.

б) Лечение на интоксикация

В случай на остро предозиране, лечението с Нимотоп S филмирани таблетки трябва незабавно да се прекрати. Спешните мерки трябва да са в зависимост от симптомите. 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

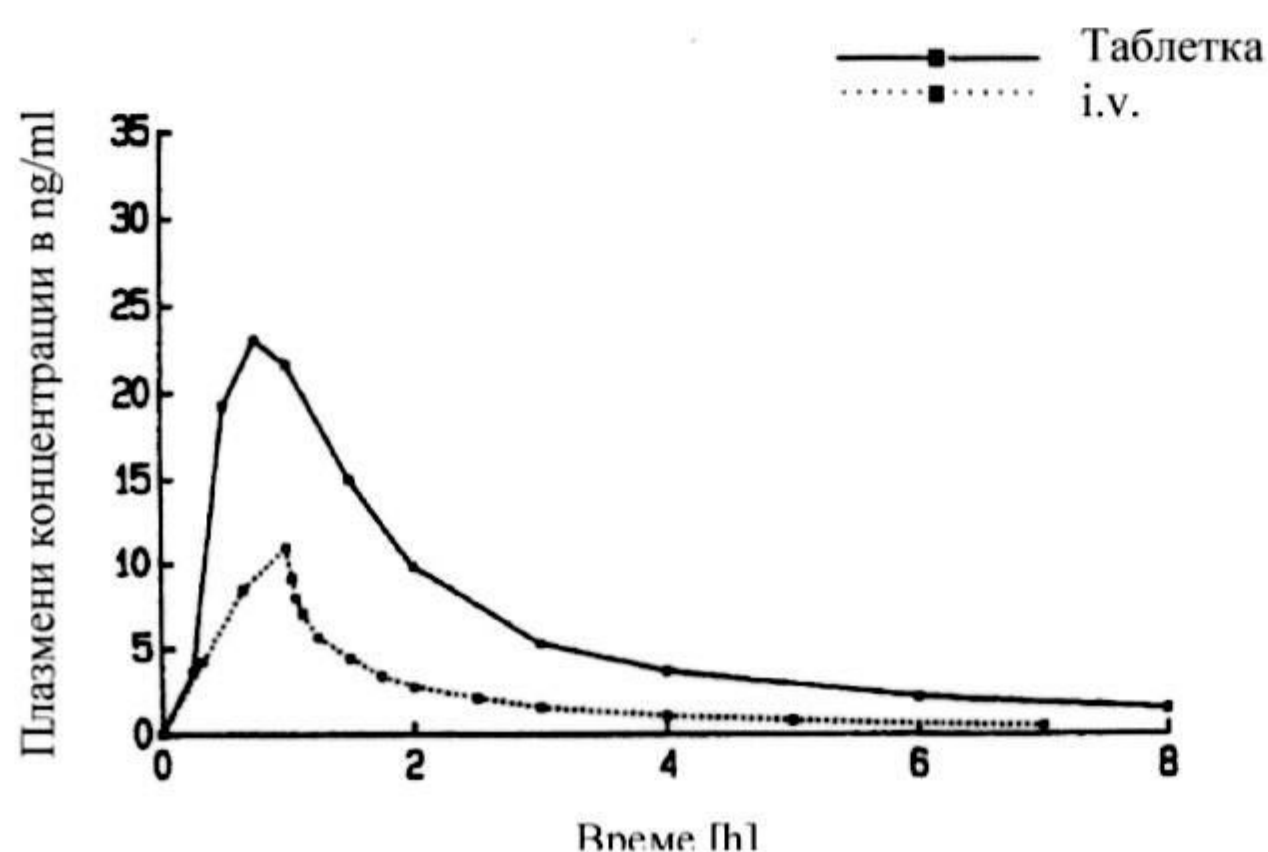
Нимодипин е свързан до 97-99% с плазмените протеини. Доказано е, че нимодипин преминава през плацентарната бариера при изпитвания с животни с радиоактивно маркиран [^{14}C]-нимодипин. Въпреки липсата на данни от проучвания при хора в това отношение, може да се предположи, че нимодипин ще премине и през 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.



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 смъртност. 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)
Заек	Женски	Перорален	Приблизително 5000	
Заек	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 титрично-клоници гърчове.

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 за 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



Поли(1-винил-2-пиролидон) 25, микрокристална целулоза, царевично нишесте, кросповидон, магнезиев стеарат, хипродоксипропил метилцелулоза, макрогол 4000, титанов диоксид (Е 171), железен оксид, жълт (Е 172).

6.2 Несъвместимости

Няма

6.3 Срок на годност

Сгъваеми кутии, съдържащи блистерни опаковки от PP/Алуминиево фолио: 5 години

Сгъваеми кутии, съдържащи блистерни опаковки от PVC/PVDC/Алуминиево фолио: 4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонена опаковка с блистери от PP/алуминиево фолио или PVC/PVDC/алуминиево фолио.
Опаковки, съдържащи 30 и 100 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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: 20020727

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

Дата на първо разрешаване: 25 февруари 1985

Дата на последното подновяване: 27 декември 2007



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

