

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nimotop 30 mg, comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține nimodipină 30 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate, rotunde, biconvexe, de culoare galben-deschis, marcate cu „SK” pe o față și cu „Bayer scris în cruce”, pe cealaltă față

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Profilaxia și tratamentul deficitelor neurologice ischemice cauzate de spasme vasculare cerebrale ca urmare a hemoragiilor subarahnoidiene de origine anevrismală.

Nimotop comprimate filmate este indicat după tratamentul cu Nimotop soluție perfuzabilă.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Procedura recomandată este administrarea Nimotop soluție perfuzabilă timp de 5 – 14 zile, urmată de o doză zilnică de 6 x 2 comprimate filmate Nimotop (6 x 60 mg nimodipină).

La pacienții la care apar reacții adverse, aceste doze trebuie reduse corespunzător sau trebuie întrerupt tratamentul.

În cazul administrării concomitente cu inhibitori CYP 3A4 sau inductori CYP 3A4 poate fi necesară o ajustare a dozei. (vezi pct. 4.5).

Administrarea profilactică

Odată ce tratamentul cu soluție perfuzabilă a fost finalizat, se recomandă continuarea tratamentului cu administrarea orală, 6 x 60 mg Nimotop comprimate filmate pe zi, la interval de patru ore, timp de aproximativ 7 zile.

Administrarea terapeutică

După administrarea intravenoasă, se recomandă administrarea orală a 6 x 60 mg Nimotop comprimate filmate pe zi, la interval de patru ore, timp de aproximativ șapte zile.

Pacienți cu insuficiență hepatică

În cazul unor tulburări hepatice severe, în special al cirozei hepatice, se poate produce o creștere a biodisponibilității nimodipină datorită scăderii capacității primului pasaj hepatic și a reducerii clearance-ului metabolic. Reacțiile adverse, de exemplu scăderea tensiunii arteriale, pot fi mai pronunțate la acești pacienți.

În aceste cazuri, doza trebuie redusă (în funcție de valoarea tensiunii arteriale) sau dacă este necesar, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea nimodipinei la pacienții cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost încă stabilite.

Mod de administrare

Se recomandă administrarea Nimotop comprimate filmate la 7 zile de la sfârșitul tratamentului perfuzabil de 5-14 zile cu Nimotop soluție injectabilă.

Comprimatele vor fi înghițite întregi, cu o mică cantitate de lichid, independent de mese.

Sucul de grapefruit trebuie evitat pe durata tratamentului cu Nimotop (vezi pct. 4.5).

Intervalul dintre dozele succesive nu trebuie să fie mai mic de 4 ore.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la nimodipină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Nimotop nu trebuie administrat în prima lună după un infarct miocardic sau în cazul unui episod de angină instabilă.

Administrarea concomitentă a nimodipinei cu rifampicină este contraindicată, deoarece eficacitatea Nimotop comprimate filmate este semnificativ redusă când este administrat concomitent cu rifampicina. (vezi pct. 4.5).

Administrarea orală a nimodipinei concomitent cu medicamentele antiepileptice cum sunt fenobarbitalul, fenitoina sau carbamazepina este contraindicată, deoarece eficacitatea Nimotop comprimate filmate poate fi semnificativ redusă (vezi pct. 4.5).

Nimotop comprimate filmate nu trebuie administrat la pacienții cu hemoragie subarahnoidiană traumatică, deoarece raportul risc/beneficiu nu a fost stabilit, iar grupurile specifice de pacienți care ar putea avea un beneficiu nu s-au putut identifica pentru aceasta indicație.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nimotop trebuie administrat cu prudență în caz de edem cerebral sau în cazul unei creșteri severe a presiunii intracraniene. Deși tratamentul cu nimodipină nu a fost însoțit de creșteri ale presiunii intracraniene, se recomandă o monitorizare atentă la pacienții cu creșteri severe ale presiunii intracraniene (edem cerebral generalizat).

La pacienții cu hipotensiune arterială (valorile tensiunii arteriale sistolice TAS mai mici de 100 mmHg) este necesară precauție.

La pacienții cu angină instabilă sau în primele 4 săptămâni după infarct miocardic acut, medicii trebuie să ia în considerare riscul potențial (de exemplu: reducerea perfuziei coronariene și ischemie miocardică) comparativ cu beneficiile (de exemplu: îmbunătățirea perfuziei cerebrale).

La pacienții cu ciroză hepatică cărora li se administrează Nimotop poate apărea scăderea clearance-ului medicamentului și ca urmare este recomandată monitorizarea continuă a acestor pacienți.

Nimodipina este metabolizată pe calea sistemului citocromului P450 3A4. Medicamentele care inhibă sau induc acest sistem enzimatic, pot influența metabolizarea la nivelul primului pasaj hepatic sau clearance-ul nimodipinei (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Medicamentele care sunt cunoscute ca inhibitori ai sistemului citocrom P450 3A4 și pot duce la creșterea concentrațiilor plasmatică ale nimodipinei sunt antibioticele macrolide (de exemplu, eritromicina), inhibitorii de protează anti-HIV (de exemplu, ritonavir), derivații de azol antimicotici (de exemplu, ketoconazol), antidepresivele nefazodonă și fluoxetină, quinupristina sau dalfopristina, cimetidina și acidul valproic.

În cazul administrării concomitente cu aceste medicamente, tensiunea arterială trebuie monitorizată și, dacă este necesar, trebuie luată în considerare reducerea dozei de nimodipină.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nimotop comprimate filmate nu trebuie administrat concomitent cu Nimotop soluție perfuzabilă.

Medicamente care afectează acțiunea nimodipinei

Nimodipina este metabolizată pe calea sistemului citocromului P450 3A4, localizat în mucoasa intestinală și în ficat. Medicamentele care inhibă sau induc acest sistem enzimatic, pot influența metabolizarea la nivelul primului pasaj hepatic sau clearance-ul nimodipinei (vezi pct. 4.5).

Gradul și durata interacțiunilor trebuie luate în considerare atunci când se administrează nimodipină concomitent cu următoarele medicamente:

Fluoxetină

Administrarea concomitentă, de 2 ori pe zi a 30 mg nimodipină și 20 mg fluoxetină (antidepresiv), la pacienții vârstnici, a crescut cu 50% nivelul plasmatic al nimodipinei. A fost determinată, de asemenea, o reducere marcată a nivelului de fluoxetină, dar nu și a metabolitului activ al acesteia din urmă.

Nortriptilină

Administrarea concomitentă de nimodipină și nortriptilină (antidepresiv), a produs o ușoară scădere a nivelului plasmatic al nimodipinei dar nu a influențat nivelul plasmatic al nortriptilinei. Doza zilnică recomandată pacienților cu hemoragie subarahnoidiană este de 4 ori mai mare decât cea folosită în acest studiu, prin urmare semnificația acestei interacțiuni rămâne incertă.

Rifampicină

Din experiența cu alți antagoniști de calciu este preconizat că rifampicina va accelera metabolismul nimodipinei datorită inducției enzimatice. Astfel, eficacitatea nimodipinei poate fi semnificativ redusă când este administrată concomitent cu rifampicină. Ca urmare, administrarea nimodipinei în combinație cu rifampicina este contraindicată.

Medicamente anti-epileptice inductori ai citocromului P450 3A4, precum fenobarbital, fenitoina și carbamazepină

Administrarea cronică anterioară a medicamentelor antiepileptice fenobarbital, fenitoină și carbamazepină reduce semnificativ biodisponibilitatea nimodipinei administrate oral. Prin urmare, administrarea nimodipinei în combinație cu aceste medicamente este contraindicată.

După administrarea concomitentă cu următorii inhibitori ai citocromului P450 3A4, tensiunea arterială trebuie monitorizată și, dacă este necesar, trebuie luată în considerare ajustarea dozei de nimodipină.

Antibiotice macrolide (ex. eritromicină)

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile între nimodipină și antibioticele macrolide. Anumite antibiotice macrolide sunt cunoscute ca inhibitori ai citocromul P450 3A4 și potențialul de interacțiune

între aceste medicamente nu poate fi exclus în acest stadiu. Prin urmare, antibioticele macrolide nu trebuie utilizate în combinație cu nimodipina (vezi pct. 4.4).
Azitromicina, deși face parte structural din clasa AB macrolide, nu este inhibată de CYP3A4.

Inhibitorii de protează anti-HIV (ex. ritonavir)

Nu au fost efectuate studii specifice pentru a investiga interacțiunea potențială dintre nimodipină și inhibitorii de protează anti-HIV. Medicamentele din această clasă au fost raportate a fi inhibitori puternici ai citocromului P450 3A4. Prin urmare, nu poate fi exclus potențialul crescut și relevant clinic de creștere a concentrației plasmatice de nimodipină la administrarea concomitentă a acestor inhibitori de protează (vezi pct. 4.4).

Antimicotice azolice (ex. ketoconazol)

Nu au fost efectuate studii privind potențialele interacțiuni dintre nimodipină și ketoconazol. Antimicoticele azolice sunt cunoscute ca inhibori ai citocromului P450 3A4, diverse interacțiuni au fost raportate pentru alți blocați ai canalelor de calciu dihidropiridinici. Prin urmare, atunci când este administrat împreună cu nimodipina pe cale orală, nu poate fi exclusă o creștere substanțială a biodisponibilității nimodipinei datorită scăderii metabolismului primului pasaj (vezi pct. 4.4).

Nefazodonă

Nu au fost efectuate studii specifice pentru a investiga interacțiunea potențială dintre nimodipină și nefazodonă. Acest medicament antidepresiv a fost raportat ca fiind un inhibitor potent al citocromului P450 3A4. Prin urmare, nu poate fi exclus potențialul crescut de creștere a concentrației plasmatice de nimodipină la administrarea concomitentă cu nefazodonă.

Quinupristin/dalfopristin

Pe baza experienței existente cu nifedipina, un antagonist de calciu, administrarea concomitentă cu quinupristin/dalfopristin poate duce la o creștere a concentrației plasmatice de nimodipină (vezi pct. 4.4).

Cimetidină

Administrarea concomitentă de cimetidină, un antagonist H₂, poate duce la o creștere a concentrației plasmatice de nimodipină (vezi pct. 4.4).

Acid valproic

Administrarea concomitentă de acid valproic poate duce la o creștere a concentrației plasmatice de nimodipină (vezi pct. 4.4).

Acțiunea nimodipinei asupra altor medicamente

Antihipertensive

Nimodipina poate accentua efectul de scădere a tensiunii arteriale a următoarelor medicamente:

- diuretice,
- beta-blocante,
- inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA),
- antagoniști A₁,
- blocați ai canalelor de calciu,
- alfa-blocante,
- inhibitori PDE5,
- alfa metil-dopa.

În cazul în care una dintre aceste combinații nu poate fi evitată, este necesară o monitorizare atentă a pacientului.

Administrarea intravenoasă concomitentă cu beta-blocante poate conduce la potențarea efectului inotrop negativ, până la decompensarea insuficienței cardiace.

Medicamente nefrotice

La pacienții cu funcție renală deficitară sau la cei care primesc simultan medicație nefrotică (aminoglicozide, cefalosporine, furosemid), funcția renală trebuie monitorizată cu atenție și tratamentul trebuie oprit dacă aceasta se deteriorează.

Zidovudină

Studii efectuate la animale au arătat că administrarea concomitentă de nimodipină cu zidovudină intravenos, produce o creștere a ASC a zidovudinei iar volumul de distribuție și rata clearanceului au fost reduse semnificativ. Relevanța clinică a acestei interacțiuni nu este cunoscută încă, dar se știe că profilul de siguranță al zidovudinei este dependent de doză. Acest lucru trebuie avut în vedere când se recomandă această asociere.

Alte forme de interacțiune

Sucul de grepfrut inhibă sistemul citocromului P450 3A4. Consumul concomitent de suc de grepfrut nu este recomandat deoarece inhibă metabolismul oxidativ al dihidropiridinelor și consecutiv poate genera o creștere a concentrației plasmatice de nimodipină și o acțiune prelungită datorită scăderii primului pasaj hepatic și eliminării reduse.

Ca urmare, efectul de scădere a tensiunii arteriale poate fi crescut. Acest efect poate persista cel puțin 4 zile după ultima ingestie de suc de grapefruit.

Prin urmare, consumul de grepfrut sau a sucului de grepfrut trebuie evitat în timpul administrării nimodipinei.

Interacțiuni infirmate

Un studiu, care a evaluat efectul a 90 mg nimodipină (divizat în mai multe doze) la pacienții vârstnici tratați cu haloperidol nu a evidențiat nicio potențială interacțiune. Nu se știe dacă acest studiu este relevant în cazul hemoragiei subarahnoidiene, deoarece dozele folosite în această patologie sunt mult mai mari.

Administrarea concomitentă de nimodipină la pacienții care urmează tratament pe termen lung cu haloperidol nu a indicat niciun fel de interacțiune potențială.

Administrarea orală concomitentă de nimodipină cu diazepam, digoxin, glibenclamidă, indometacin, ranitidină și warfarină nu a relevat niciun fel de interacțiune potențială.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există studii clinice adecvate și bine controlate la gravide. În cazul în care este necesar ca nimodipina să fie administrată în timpul sarcinii, trebuie evaluat raportul beneficii - risc potențial, în funcție de severitatea manifestărilor clinice.

Alăptarea

Nimodipina și metaboliții săi se secretă în laptele matern cu concentrații de același ordin de mărime ca și concentrațiile plasmatice materne corespunzătoare. Nu se recomandă administrarea nimodipinei în timpul alăptării.

Fertilitatea

În cazuri izolate de fertilizare *in-vitro*, utilizarea blocantelor canalelor de calciu a fost asociată cu o modificare biochimică reversibilă la nivelul capului spermatozoizilor care are ca rezultat afectarea funcției spermatozoizilor. Relevanța acestei constatări în timpul tratamentului pe termen scurt este necunoscută.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

În principiu, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi afectată datorită posibilității apariției amețelilor.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse bazate pe studii clinice cu nimodipină în tratamentul hemoragiilor subarahnoidiene de origine anevrismală (aSAH) conform categoriilor de frecvență CIOMS III (în studiile controlate cu placebo N = 703, studii placebo N = 692; studii necontrolate: nimodipină N = 2496; status: 31 august 2005) sunt enumerate mai jos.

Frecvența reacțiilor adverse raportate în tratamentul cu nimodipină a deficiențelor ischemice neurologice și hemoragiei subarahnoidiene sunt enumerate mai jos. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt clasificate în ordinea descrescătoare a gravității.

În funcție de frecvență se utilizează următoarea convenție:

foarte frecvente ($\geq 1/10$),

frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$),

mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$),

rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$),

foarte rare ($< 1/10000$),

Tabel 1: Reacții adverse

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie	
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacție alergică, Erupecie cutanată tranzitorie	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	
Tulburări cardiace	Tahicardie	Bradycardie
Tulburări vasculare	Hipotensiune Vasodilatație	
Tulburări gastrointestinale	Greață	Ocluzie intestinală
Tulburări hepatobiliare		Creșterea tranzitorie a enzimelor hepatice

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>

4.9 Supradozaj

Simptomatologie

Simptomele supradozajului acut care pot anticipa instalarea acestuia sunt: scăderea semnificativă a tensiunii arteriale, tahicardie sau bradicardie și dureri abdominale și greață.

Abordare terapeutică

În caz de supradozaj acut, administrarea Nimotop comprimate filmate trebuie întreruptă imediat. Măsurile de urgență trebuie să fie simptomatice. Lavajul gastric și administrarea de cărbune activat trebuie considerate ca măsuri terapeutice de urgență în cazul în care substanța a fost administrată oral. În cazul în care există o scădere marcată a tensiunii arteriale, dopamină sau noradrenalină pot fi administrate intravenos. Deoarece nu se cunoaște un antidot specific, tratamentul celorlalte manifestări clinice trebuie să fie simptomatic, ținând cont de simptomele cele mai grave.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: blocante ale canalelor de calciu, dihidropiridine derivați, codul ATC: C08 CA06

Nimodipina este un blocant al canalelor de calciu aparținând 1,4-dihidropiridinelor. Con tracția celulelor mușchilor netezi este dependentă de ionii de calciu care intră în aceste celule în timpul depolarizării sub formă de flux ionic lent transmembranar. Nimodipina inhibă influxul ionilor de calciu în aceste celule și, prin urmare, inhibă contracțiile mușchilor netezi vasculari. În experimentele efectuate la animale, nimodipina a avut un efect mai puternic asupra arterelor cerebrale decât asupra arterelor din restul corpului. Acest lucru se datorează, probabil, faptului că este puternic lipofilă, ceea ce îi permite să traverseze bariera hematoencefalică: la pacienții cu hemoragie subarahnoidiană (HSA), la care se administrează nimodipină în lichidul cefalorahidian, au fost detectate concentrații de până la 12,5 ng nimodipină/ml.

Nimodipina are o acțiune predominant vasodilatatoare cerebrală și antiischemică. Vasoconstricțiile determinate *in vitro* de diferite substanțe vasoactive (de exemplu, serotonină, prostaglandină și histamină) sau de sânge și produși de degradare ai sângelui pot fi prevenite sau pot să dispară sub acțiunea nimodipinei. De asemenea, nimodipina are proprietăți neurofarmacologice și psihofarmacologice.

Studiile efectuate la pacienții cu tulburări acute ale fluxului sanguin cerebral au arătat că nimodipina dilată vasele sanguine cerebrale și stimulează fluxul sanguin cerebral. Creșterea perfuziei cerebrale este, în general, mai mare în regiunile cerebrale afectate inițial sau neperfuzate decât în regiunile sănătoase.

La pacienții cu hemoragie subarahnoidiană, afectarea neurologică ischemică și rata mortalității sunt semnificativ scăzute de către nimodipină.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, substanța activă nimodipină se absoarbe aproape complet. Substanța activă nemodificată și metaboliții săi rezultați după primul pasaj sunt detectați în plasmă după 10-15 minute. La vârstnici, după administrare orală în mai multe prize (3 x 30 mg/zi), concentrațiile plasmatice maxime ale nimodipinei (C_{max}) sunt cuprinse între 7,3 - 43,2 ng nimodipină/ml, fiind atinse după 0,6 - 1,6 ore (t_{max}). La tineri, administrarea de doze de 30 mg nimodipină și 60 mg nimodipină determină concentrații plasmatice maxime medii ale nimodipinei de 16 ± 8 ng nimodipină/ml și, respectiv 31 ± 12 ng nimodipină/ml. Concentrația plasmatică maximă a nimodipinei și aria de sub curba cresc proporțional cu doza, până la cea mai mare doză testată (90 mg nimodipină).

După administrarea în perfuzie continuă de doze de 0,03 mg nimodipină/kg și oră, se ating concentrații plasmatice medii ale nimodipinei la starea de echilibru de 17,6 - 26,6 ng nimodipină/ml. După administrarea intravenoasă *in bolus*, concentrațiile plasmatice ale nimodipinei scad bifazic cu timp de înjumătățire plasmatică a nimodipinei de 5 - 10 minute și aproximativ 60 minute. După administrarea intravenoasă, volumul de distribuție (V_{ss}, model bi-compartimental) este de 0,9-1,6 l/kg. Clearance-ul total sistemic al nimodipinei este 0,6 - 1,9 l/kg și oră.

Distribuție și legarea de proteinele plasmaticice

Nimodipina se leagă în proporție de 97-99% de proteinele plasmaticice. În experimentele efectuate la animale, nimodipina marcată radioactiv [^{14}C] a traversat bariera feto-placentară. Se pare că o distribuție similară există și la om, dar nu sunt disponibile date experimentale. La șobolan, nimodipina și/sau metaboliții săi se excretă în laptele matern, atingând concentrații mai mari decât cele din plasma maternă. Concentrațiile substanței active în laptele matern uman au fost similare cu cele din plasma maternă.

După administrare orală și intravenoasă, nimodipina atinge în lichidul cefalorahidian concentrații de 0,5% din concentrațiile plasmaticice măsurate ale nimodipinei. Acestea corespund aproximativ concentrațiilor plasmaticice libere ale nimodipinei.

Metabolizare, eliminare și excreție

Nimodipina se elimină prin metabolizare prin intermediul sistemului citocromului P450 3A4 în general prin dehidrogenarea inelului dihidropiridinic și prin clivajul oxidativ esterice. Alte căi metabolice importante sunt clivajul oxidativ esterice, hidroxilarea grupurilor 2-metil și 6-metil și glucuronidarea, ca reacție de conjugare. Cei trei metaboliți primari plasmatici nu au acțiune terapeutică sau au acțiune terapeutică reziduală ne semnificativă.

Nu se cunosc efectele inductoare sau de inhibiție asupra enzimelor hepatice. La om, metaboliții se excretă în proporție de 50% renal și 30% prin bilă.

Farmacocinetica de eliminare este lineară.

Timul de înjumătățire plasmatică a nimodipinei este cuprins între 1,1 și 1,7 ore. Timul de înjumătățire plasmatică terminal al nimodipinei cuprins între 0,5 și 10 ore nu este important pentru stabilirea ritmului de administrare al medicamentului.

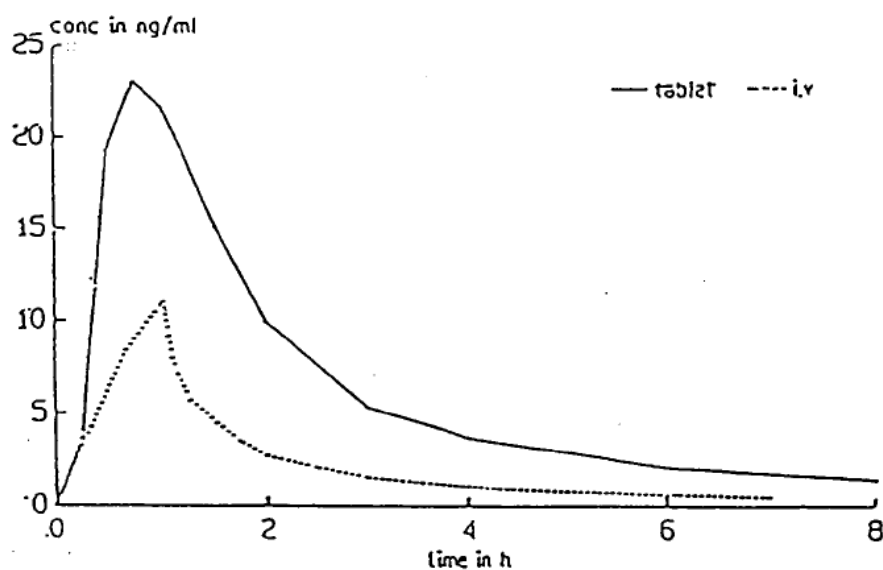


Fig.1: Curbele concentrației plasmaticice medii a nimodipinei după administrarea orală a 30 mg nimodipină (comprimat) și după administrarea în perfuzie intravenoasă a 0,015 mg nimodipină/kg, timp de 1 oră (n=24 voluntari vârstnici).

Biodisponibilitate

Datorită unui prim pasaj hepatic semnificativ (85-95%), biodisponibilitatea absolută este de 5 - 15%.

5.3. Date preclinice de siguranță

Datele preclinice arată ca nu sunt riscuri speciale pentru om, pe baza studiilor farmacologice convenționale asupra toxicității, genotoxicității, carcinogenității și a studiilor privind efectele asupra fertilității la masculi și femele cu doză unică sau repetată. La femelele gestante de șobolan, administrarea dozei de 30 mg/kg și zi și de doze mai mari a inhibat creșterea, determinând hipotrofie fetală, iar după administrarea de doze de 100 mg/kg și zi s-a constatat embrioletalitatea. Nu s-au evidențiat efecte teratogene. Studii de embriotoxicitate și teratogenitate efectuate la iepure, administrând oral doze de până la 10 mg/kg și zi, nu au evidențiat efecte embriotoxice sau teratogene. Într-un studiu pentru investigarea dezvoltării perinatale și postnatale la șobolani, după administrarea de doze de 10 mg nimodipină/kg și zi și mai mari, s-a observat mortalitatea perinatală și postnatală crescută și întârzierea creșterii. Aceste rezultate nu au fost confirmate în alte studii.

Proprietăți toxicologice

Tabelul 02: Toxicitate acută

Specii	Sex	Mod de administrare	DL ₅₀ mg/kg	Interval de încredere pentru p < 0,05
Șoarece	mascul	orală	3562	(2746 - 4417)
Șoarece	mascul	intravenoasă	33	(28-38)
Șobolan	mascul	orală	6599	(5118-10003)
Șobolan	mascul	intravenoasă	16	(14-18)
Iepure	femelă	orală	aproximativ 5000	
Iepure	femelă	intravenoasă	aproximativ 2,5	
Câine	Femelă și mascul	orală	1000 - 2000	
Câine	Femelă și mascul	intravenoasă	aproximativ 4,5	

Diferența între valorile DL₅₀ după administrare orală și intravenoasă indică faptul că după administrarea orală a unor doze mari sub formă de suspensie orală, absorbția orală a substanței active este fie incompletă, fie întârziată. După administrarea orală, au fost observate manifestări clinice intoxicație doar la șoarece și șobolan. Aceste manifestări clinice includ: cianoză ușoară, motilitate redusă semnificativ și respirație gâfâitoare. După administrare intravenoasă aceste simptome intoxicație au fost observate la toate speciile studiate, adițional au fost observate și convulsii clonico-tonice.

Studii de toxicitate subacută la 3 și 4 săptămâni de administrare intravenoasă

La un grup de șobolani Wistar, 10 masculi și 10 femele s-a administrat nimodipină timp de 3 săptămâni în doze de 0,06, 0,2 și 0,6 mg nimodipină/kg. Substanța a fost emulsificată într-o soluție cremoasă 10% și administrată intravenos în vena caudală. Toate animalele au supraviețuit tratamentului fără să prezinte nicio reacție adversă. Hemograma și sumarul de urină nu au arătat niciun efect toxic al nimodipinei până la o doză de 0,6 mg nimodipină/kg. După terminarea tratamentului, autopsiile efectuate la animalele utilizate în experiment au arătat că, la șobolanul mascul, rinichii erau semnificativ mai grei.

Cu toate acestea, examinarea histopatologică a rinichilor, precum și a celorlalte organe, nu a evidențiat nicio modificare patologică. Toleranța locală la locul de puncție a fost bună. Fără a ține cont de diferențele între sexe, se poate afirma că în fiecare caz, doze de până la 0,2 mg nimodipină/kg administrate intravenos în priză unică, timp de 3 săptămâni, au fost bine tolerate, fără apariția de efecte toxice.

La câine, a fost efectuat un studiu de toxicitate cu durata de 4 săptămâni asupra toleranței locale și sistemice după administrarea intravenoasă a nimodipinei. Substanța a fost administrată în doze de 0,02, 0,06 și 0,2 mg nimodipină într-o soluție cu etanol și polietilenglicol 400. Examenle clinice și de laborator, precum și cele macroscopice și histologice nu au evidențiat nicio modificare determinată de substanță.

În alt studiu, la 2 masculi și 2 femele de câine, rasa Beagle s-au administrat în perfuzie intravenoasă 150 μg nimodipină/kg și oră, timp de 8 ore zilnic, de 7 ori pe săptămână pe o perioadă de 4 săptămâni. Substanța a fost diluată în solventul menționat mai sus, ca înlocuitor al soluției Ringer; la un grup de

control format din 4 animale s-a administrat soluția diluată în perfuzie. Nimodipina a fost bine tolerată, fără apariția de reacții adverse. Într-un al doilea studiu de toxicitate subacută efectuat la câine, s-a administrat în perfuzie intravenoasă o doză de 1,2 mg nimodipină/kg și zi, timp de 8 ore zilnic (1,5 ml/kg și oră), 4 săptămâni, ceea ce a determinat scăderi ale tensiunii arteriale și tahicardie după o oră de la administrarea perfuziei. Hemograma și testele biochimice, precum și sumarul de urină nu au evidențiat nicio modificare determinată de substanța testată. Examinările macroscopice și histopatologice nu au evidențiat modificări patologice.

Studii de toxicitate subcronică

Într-un studiu efectuat pe câini, administrarea orală de doze de până la 10 mg nimodipină/kg a cauzat scădere a greutății corporale, a hematocritului, hemoglobinei și eritrocitelor, o creștere a frecvenței cardiace, iar tensiunea arterială a fost influențată de substanța activă.

Studii de toxicitate cronică

Într-un studiu efectuat la șobolan, s-a administrat nimodipină amestecată în alimente, în doze de până la 90 mg nimodipină/kg și zi, timp de 2 ani. Administrarea de doze de până la 15 mg nimodipină/kg și zi a fost tolerată atât de masculi, cât și de femele, fără apariția de modificări decelabile. Nu s-au evidențiat efecte carcinogene pentru nimodipină. Aceleași doze de nimodipină amestecate cu hrană, au fost administrate la șoarece timp de 21 luni. Nici în acest studiu nu s-a evidențiat potențial carcinogen. Într-un studiu cu durată de 1 an efectuat la câine, a fost investigată toleranța sistemică a unor doze de până la 6,25 mg nimodipină/kg și zi. Administrarea de doze de până la 2,5 mg nimodipină/kg nu a determinat reacții adverse, în timp ce dozele de 6,25 mg nimodipină/kg au determinat modificări electrocardiografice datorită tulburărilor fluxului sanguin miocardic. Cu toate acestea, la animale, după administrarea acestor doze, nu s-au evidențiat modificări histopatologice ale cordului.

Studii de toxicitate asupra funcției de reproducere

Studii de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan

După administrarea de doze de 30 mg nimodipină/kg și zi, funcția de reproducere la șobolanul mascul și femelă și la generațiile următoare nu a fost afectată.

Studii de embriotoxicitate

După administrarea a 10 mg nimodipină/kg și zi la femela gestantă de șobolan în timpul embriogenezei, nu s-au evidențiat efecte toxice. Administrarea de doze de 30 mg nimodipină/kg și zi și de doze mai mari, a determinat întârzieri de creștere determinând hipotrofie fetală iar după administrarea de doze de 100 mg nimodipină/kg și zi un număr mai mare de embrioni au murit în uter. Nu s-au evidențiat efecte teratogene. Studiile de embriotoxicitate efectuate la iepure administrând oral doze de până la 10 mg nimodipină/kg și zi nu au evidențiat efecte teratogene sau embriotoxice.

Dezvoltarea perinatală și postnatală la șobolan

La șobolan, s-au efectuat studii pentru investigarea dezvoltării perinatale și postnatale, utilizând doze de până la 30 mg nimodipină/kg și zi. Într-un studiu, după administrarea de doze de 10 mg nimodipină/kg și zi și mai mari, s-a observat o mortalitate perinatală și postnatală crescută și întârziere a creșterii. Aceste rezultate nu au fost confirmate în alte studii.

Studii de toxicitate speciale

Studii de carcinogenitate

Într-un studiu efectuat la șobolan, pe durata întregii vieți, s-au administrat 1800 ppm nimodipină (aproximativ 90 mg nimodipină/kg și zi) amestecată cu hrana, timp de 2 ani și nu s-a evidențiat potențial carcinogen. În mod similar, într-un studiu efectuat la șoarece pe termen lung, s-au administrat oral 500 mg nimodipină/kg și zi, timp de 21 luni și nu s-a evidențiat niciun potențial carcinogen.

Studii de mutagenitate

S-au efectuat studii extensive de mutagenitate cu nimodipină. Testele pentru evidențierea inducției mutațiilor genice și cromozomiale au avut rezultate negative privind efectele mutagene.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină

Amidon din porumb

Povidonă K₂₅

Crospovidonă

Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză 15cP.

Macrogol 4000

Dioxid de titan (E 171)

Oxid galben de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 5 blistere din PP/Al a câte 10 comprimate filmate

Cutie cu 10 blistere din PP/Al a câte 10 comprimate filmate

Cutie cu 5 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 10 comprimate filmate

Cutie cu 10 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 10 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BAYER AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen, Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

2213/2009/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Noiembrie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai, 2019