

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nimotop 10 mg/50 ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon de Nimotop soluție perfuzabilă 10 mg (50 ml) conține 10 mg nimodipină în 50 ml solvent alcoolic.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă
Soluție limpede, de culoare slab gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Profilaxia și tratamentul deficitului neurologic ischemic determinat de vasospasmul cerebral care apare după hemoragie subarahnoidiană de origine anevrismală.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

În cazul în care nu este prescris altfel, se recomandă următoarele doze:

Perfuzie intravenoasă

La începutul tratamentului, doza recomandată este de 1 mg/oră nimodipină (5 ml Nimotop soluție perfuzabilă/oră administrată în perfuzie), timp de 2 ore (aproximativ 15 μg nimodipină/kg corp/oră). Dacă această doză este bine tolerată și, în special dacă nu apare o scădere semnificativă a tensiunii arteriale, după 2 ore, doza poate fi crescută la 2 mg nimodipină/oră (10 ml Nimotop soluție perfuzabilă/oră) (aproximativ 30 μg nimodipină/kg corp/oră).

La pacienții cu greutate sub 70 kg sau cu tensiune arterială necontrolată, doza de inițiere recomandată este de 0,5 mg nimodipină/oră (2,5 ml Nimotop soluție perfuzabilă/oră).

Instilații în ventriculii cerebrali

În timpul intervenției chirurgicale, o soluție diluată, proaspăt preparată (1 ml Nimotop soluție perfuzabilă și 19 ml soluție Ringer), încălzită până la temperatura sângelui, poate fi instilată în ventriculii cerebrali. Soluția diluată trebuie administrată imediat după preparare.

Mod de administrare

Nimotop soluție perfuzabilă se administrează în perfuzie intravenoasă continuă prin intermediul unui cateter central, utilizând o pompă de perfuzie. Trebuie administrat utilizând un injectomat branșat în Y, cu o rată de 40 ml/oră, concomitent cu glucoză 5%, clorură de sodiu 0,9%, soluție Ringer lactat, soluție Ringer lactat cu magneziu, soluție dextran 40 sau cu HAES (poli(O-2-hidroxietyl) amidon) 6% în raport de 1 : 4 (nimodipină: co-perfuzie). De asemenea, manitolul, albumina umană sau sângele integral sunt compatibile cu Nimotop soluție perfuzabilă.

Injectomatul branșat în Y (o valvă cu 3 căi) trebuie utilizat pentru a conecta perfuzorul de polietilenă al Nimotop soluție perfuzabilă cu linia de co-perfuzie și cateterul central.

Nimotop soluție perfuzabilă nu trebuie pus în alt flacon sau pungă de perfuzie și nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Administrarea Nimotop soluție perfuzabilă trebuie continuată în timpul anesteziei, intraoperator și în timpul angiografiei.

Durata administrării

Administrarea profilactică

Tratamentul intravenos trebuie început nu mai târziu de 4 zile de la hemoragie și continuat în timpul perioadei de risc maxim de vasospasm, de exemplu, până la 10-14 zile după hemoragie.

Dacă în timpul administrării profilactice a Nimotop soluție perfuzabilă se face cura chirurgicală a sursei hemoragiei, tratamentul intravenos cu Nimotop soluție perfuzabilă trebuie continuat postoperator pentru cel puțin 5 zile.

După terminarea tratamentului perfuzabil, se recomandă continuarea administrării orale a 6 x 60 mg nimodipină, administrată în șase prize zilnice, la interval de 4 ore, timp de aproximativ 7 zile.

Administrarea terapeutică

Dacă deficitul neurologic ischemic determinat de vasospasmul cerebral care apare după hemoragie subarahnoidiană de origine anevrismală există deja, tratamentul trebuie început cât mai rapid posibil și continuat timp de cel puțin 5 zile, până la maxim 14 zile.

În continuare se recomandă administrarea orală a 6 x 60 mg nimodipină/zi, administrată în șase prize zilnice, la interval de 4 ore, timp de aproximativ 7 zile. Soluția și comprimatele de Nimotop nu trebuie administrate concomitent.

Dacă în timpul tratamentului cu Nimotop soluție perfuzabilă, se face cura chirurgicală a sursei hemoragiei, tratamentul intravenos cu Nimotop soluție perfuzabilă trebuie continuat postoperator pentru cel puțin 5 zile.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării nimodipinei la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu a fost încă stabilită.

4.3 Contraindicații

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

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

Nimotop nu trebuie administrat pacienților cu hemoragie subarahnoidiană de etiologie traumatică, deoarece nu a fost stabilit un raport beneficiu/risc pozitiv.

4.4 Atenționări și precauții speciale

Cu toate că nu s-a demonstrat că tratamentul cu Nimotop soluție perfuzabilă ar fi asociat cu o creștere a tensiunii intracraniene, în aceste cazuri sau atunci când conținutul de apă al țesutului cerebral este ridicat (edem cerebral generalizat), se recomandă o monitorizare atentă.

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).

Nimotop soluție perfuzabilă trebuie administrat cu precauție la pacienții cu hipotensiune arterială (tensiunea arterial sistolică – TAS – mai mică de 100 mmHg).

La pacienții cu ciroză poate scădea clearance-ul nimodipinei. Prin urmare, pacienții cu ciroză cărora li se administrează nimodipină trebuie atent monitorizați din punct de vedere al tensiunii arteriale.

Funcția renală poate fi deterioartă în cazul administrării în asociere c cu medicamente nefrotoxice (de exemplu, aminoglicozide, cefalosporine, furosemid) și la pacienții la care funcția renală este deja deteriorată. Pacienții cu insuficiență renală sau cei cărora li se administrează în asociere medicamente nefrotoxice, trebuie monitorizați atent în timpul tratamentului intravenos cu Nimotop (vezi pct. 4.5), iar dacă apare deterioararea funcției renale, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Nimodipina este metabolizată prin intermediul citocromului P4503A4. Medicamentele inhibitoare ale acestui sistem enzimatic, dacă sunt administrate în asociere, pot determina o creștere a concentrației plasmatice a nimodipinei (de exemplu macrolide – eritromicină, inhibitori ai proteazei utilizați în infecțiile HIV – ritonavir, antimicotice azolice – ketoconazol, unele antidepresive – nafazodonă, fluoxetină, quiniprisin/dalfoprisin, cimetidina și acidul valproic) (vezi pct. 4.5). În cazul asocierii cu aceste medicamente, tensiunea arterială trebuie monitorizată cu atenție.

Acest medicament conține 23,7% vol. % etanol (alcool), ceea ce înseamnă până la 50 g pe doza zilnică (250 ml). Acest lucru poate fi dăunător pentru pacienții care suferă de alcoolism sau de disfuncții în metabolizarea alcoolului, dar și în cazul femeilor gravide sau care alăptează, copiilor și în cazul grupurilor de pacienți cu risc crescut, cum sunt pacienții cu boli hepatice sau epilepsie.

Acest medicament conține 1 mmol (23 mg) de sodiu pe flacon de 50 ml și acest aspect este de luat în considerare pentru pacienții care urmează o dietă hiposodată.

Conținutul în alcool al Nimotop soluție perfuzabilă poate modifica efectele altor medicamente (vezi pct. 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente care afectează acțiunea nimodipinei

Fluoxetină

Starea de echilibru în cazul asocierii cu fluoxetina duce la o creștere cu 50% a concentrației plasmatice a nimodipinei. Expunerea la fluoxetină a scăzut considerabil, dar concentrația plasmatică a metabolitului activ norfluoxetina nu s-a modificat.

Nortriptilină

Starea de echilibru în cazul asocierii nimodipinei cu nortriptilina a determinat o scădere ușoară a expunerii la nimodipină, dar nu a influențat concentrațiile plasmatice ale nortriptilinei.

Acțiunea nimodipinei asupra altor medicamente

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
- blocante ale canalelor de calciu
- blocante alfa-adrenergice
- inhibitori ai 5PDE
- alfa metil-dopa.

În cazul în care una dintre aceste asocieri nu poate fi evitată, pacientul trebuie atent monitorizat.

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

Funcția renală poate fi deteriorată dacă se administrează în asociere medicamente cu potențial nefrototoxic (de exemplu aminoglicozide, cefalosporine, furosemid) și, de asemenea, la pacienții cu funcția renală deja afectată. Funcția renală trebuie monitorizată atent în astfel de cazuri și dacă se constată o deteriorare, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.5).

Zidovudină

Într-un studiu efectuat la maimuțe, administrarea intravenoasă a zidovudinei, în asociere cu nimodipină *in bolus* intravenos a determinat o creștere semnificativă a ariei de sub curba (ASC) în cazul zidovudinei, în timp ce volumul de distribuție și clearance-ul plasmatic al zidovudinei au scăzut semnificativ.

Alte forme de interacțiune

Deoarece Nimotop soluție perfuzabilă conține 23,7% vol-% alcool, trebuie avută în vedere interacțiunea cu medicamentele incompatibile cu alcoolul (vezi pct. 4.4)

Interacțiuni infirmate

Haloperidol

Administrarea pe termen lung a haloperidolului în asociere cu nimodipină nu a evidențiat nicio potențială interacțiune. Administrarea orală a nimodipinei în asociere 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 soluție perfuzabilă să fie administrată în timpul sarcinii, trebuie evaluate beneficiile și potențialele riscuri în funcție de severitatea manifestărilor clinice.

Alăptarea

Nimodipina și metaboliții săi se secretă în laptele matern cu aceleași concentrații precum concentrațiile plasmatice maternelor. Nu se recomandă alăptarea în timpul administrării acestui medicament.

Fertilitatea

În cazuri izolate de fertilizare *in-vitro*, utilizarea blocanților canalelor de calciu a fost asociată cu o modificare biochimică reversibilă la nivelul capului spermatozoizilor care are ca rezultat afectarea funcției acestora. Relevanța acestei constatări nu este cunoscută pentru tratamentul pe termen scurt.

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

În principiu, capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje poate fi afectată datorită posibilității apariției amețelilor. În cazul utilizării Nimotop soluție perfuzabilă, această influență nu este importantă.

4.8 Reacții adverse

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

Frecvența reacțiilor adverse raportate în tratamentul cu nimodipină 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 ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$),

rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$),

foarte rare (<1/10.000).

Tabel 1: Reacții adverse

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări hematologice și limfactice	Trombocitopenie	
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacție alergică, Erupecie cutanată tranzitorie	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	
Tulburări cardiace	Tahicardie	Brahicardie
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială Vasodilatație	
Tulburări gastrointestinale	Greață	Ileus intestinal
Tulburări hepatobiliare		Creșterea tranzitorie a valorilor serice ale enzimelor hepatice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Reacții la locul de injectare și perfuzare Reacții la locul de injectare: tromboflebită

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, după administrarea orală, dureri abdominale și greață.

Abordare terapeutică

În caz de supradozaj acut, administrarea Nimotop soluție perfuzabilă 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 marcantă a tensiunii arteriale, pot fi administrate intravenos dopamină sau noradrenalină. 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: C08CA06.

Nimodipina este un blocant al canalelor de calciu aparținând 1,4-dihidropiridinelor. Contractia celulelor fibrelor musculare netede 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 la 10-15 minute după administrarea orală. La vârstnici, după administrare orală în mai multe prize (3 x 30 mg/zi), concentrațiile plasmatiche 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 unice de 30 mg nimodipină și 60 mg nimodipină determină concentrații plasmatiche 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 corp/oră, se ating concentrații plasmatiche medii ale nimodipinei la starea de echilibru de 17,6 - 26,6 ng nimodipină/ml. După administrarea intravenoasă *in bolus*, concentrațiile plasmatiche ale nimodipinei scad bifazic cu timpi de înjumătățire plasmatică a nimodipinei de 5 - 10 minute și de aproximativ 60 minute. După administrarea intravenoasă, volumul de distribuție (V_{ss} , model bi-compartimental) este de 0,9-1,6 l/kg corp. Clearance-ul total sistemic al nimodipinei este 0,6 - 1,9 l/kg corp/oră.

Distribuție și legarea de proteinele plasmatiche

Nimodipina se leagă în proporție de 97-99% de proteinele plasmatiche. În experimentele efectuate la animale, nimodipina marcată radioactiv cu [^{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 secretă 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 plasmatiche măsurate ale nimodipinei. Acestea corespund aproximativ concentrațiilor plasmatiche 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 esteric. Alte căi metabolice importante sunt clivajul oxidativ esteric, 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.

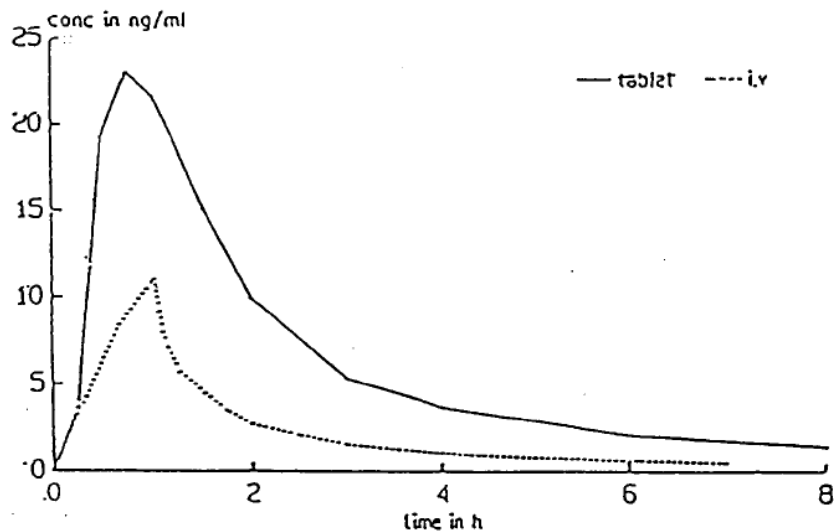


Fig. 1: Curbele concentrației plasmatice medii a nimodipinei după administrarea orală a 30 mg nimodipină (comprimat) și după administrarea în perfuzie intravenoasă a 0,015 mg nimodipină/kg, timp de 1 oră (n=24 voluntari vârstnici).

Biodisponibilitate

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice arată că nu sunt riscuri speciale pentru om, pe baza studiilor convenționale realizate prin administrarea de doze unice și repetate privind toxicitatea, genotoxicitatea, carcinogenicitatea și privind fertilitatea la masculi și femele. La femelele gestante de șobolan, administrarea dozei de 30 mg/kg corp/zi și de doze mai mari a inhibat creșterea, determinând hipotrofie fetală, iar după administrarea de doze de 100 mg/kg corp/zi s-a constatat embrioletalitatea. Nu s-au evidențiat efecte teratogene. Studii de embriotoxicitate și teratogenicitate efectuate la iepure, administrând oral doze de până la 10 mg/kg corp/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 corp/zi și mai mari, s-a observat mortalitatea perinatală și postnatală crescută și întârzierea creșterii. Aceste rezultate nu au fost confirmate de alte studii.

Proprietăți toxicologice

Tabelul 02: Toxicitate acută

Specii	Gen	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 de intoxicație doar la șoarece și la șobolan. Aceste manifestări clinice includ: cianoză ușoară, motilitate redusă semnificativ și respirație găfâitoare. După administrare

intravenoasă aceste simptome de intoxicație au fost observate la toate speciile studiate, adițional au fost observate și convulsii clonico-tonice.

Studii de toxicitate subacută după 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 determinat scădere a greutatei 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 ale nimodipinei. 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 durata 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 de 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:

Etanol 96%
Macrogol 400
Citrato de sodiu
Acid citric
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Deoarece substanța activă din Nimotop soluție perfuzabilă este absorbită de clorura de polivinil (PVC), trebuie utilizate doar perfuzoare de polietilenă (PE). Substanța activă din Nimotop soluție perfuzabilă este ușor fotosensibilă, de aceea trebuie evitată expunerea directă la lumina solară. În cazul în care nu poate fi evitată expunerea directă la lumina solară, este necesară utilizarea de seringi din sticlă și perfuzoare de culoare neagră, maro, galbenă sau roșie sau injectomatul și perfuzoarele trebuie protejate cu un înveliș opac. Totuși, până la 10 ore nu trebuie luate măsuri speciale de protecție dacă Nimotop soluție perfuzabilă este administrat la lumină difuză de zi sau la lumină artificială.

6.3 Perioada de valabilitate

4 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 1 flacon din sticlă, tip II, de culoare brună, închis cu dop de cauciuc clorobutilic, de culoare gri mat, siliconat, a 50 ml soluție perfuzabilă și 1 perfuzor din polietilenă.

Ambalaj multiplu (folie de plastic etichetată) cu 5 cutii a câte 1 flacon din sticlă tip II, de culoare brună, închis cu dop de cauciuc clorobutlic, de culoare gri mat, siliconat, a 50 ml soluție perfuzabilă și câte 1 perfuzor din polietilenă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual înainte de utilizare. Nimotop soluție perfuzabilă nu trebuie utilizat în cazul în care prezintă modificare accentuată a culorii sau apariția unor particule în soluția perfuzabilă.

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

7. DEȚINATORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9416/2016/01 - Cutie cu 1 flacon din sticlă, tip II, de culoare brună, închis cu dop de cauciuc clorobutlic, de culoare gri mat, siliconat, a 50 ml soluție perfuzabilă și 1 perfuzor din polietilenă.

9416/2016/02 - Ambalaj multiplu (folie de plastic etichetată) cu 5 cutii a câte 1 flacon din sticlă tip II, de culoare brună, închis cu dop de cauciuc clorobutlic, de culoare gri mat, siliconat, a 50 ml soluție perfuzabilă și câte 1 perfuzor din polietilenă.

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2016.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie, 2020