

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NİMOTOP® 30 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 30 mg nimodipin

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Koyu sarı film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

NİMOTOP Enfüzyon Solüsyonu uygulandıktan sonra,

Anevrizma orijinli subaraknoid kanama sonrasında gelişen serebral vasospazmın neden olduğu iskemik nörolojik bozuklukların profilaksisinde ve tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka bir şekilde tavsiye edilmedikçe, aşağıda belirtilen dozlarda kullanımı önerilir:

5-14 gün boyunca NİMOTOP Enfüzyon Solüsyonu uygulanmasını takiben, günlük 6 x 2 NİMOTOP Tablet (6 x 60 mg nimodipin) ile tedaviye devam edilmesi tavsiye edilir.

Advers reaksiyon görülen hastalarda, gerekirse, doz azaltılmalı veya tedavi kesilmelidir.

CYP 3A4 inhibitörleri veya CYP 3A4 indüktörleri ile birlikte uygulandıktan sonra doz ayarlaması gerekebilir (bkz 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Profilaktik kullanım

NİMOTOP Enfüzyon Solüsyonu ile infüzyon tedavisi bittikten sonra, yaklaşık 7 gün daha, 4 saatlik aralar ile 6 x 60 mg oral nimodipin uygulamasına devam edilmesi tavsiye edilir.

Terapötik kullanım

İntravenöz uygulama sonrasında 7 gün boyunca 4 saatlik aralar ile 6 x 60 mg oral nimodipin uygulanması önerilir.

Uygulama şekli:

NİMOTOP Enfüzyon Solüsyonu ile 5-14 günlük tedaviden sonra, yaklaşık 7 gün boyunca NİMOTOP Tablet uygulanması tavsiye edilir.

Öğünlere bağlı kalmadan, tabletler bütün olarak bir miktar sıvı ile alınmalıdır. Greyfurt suyu ile birlikte alımından kaçınılmalıdır (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Dozlar arasındaki süre, 4 saatten az olmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyonu aşırı derecede bozulduğunda, özellikle sirozda, karaciğerin ilk geçiş kapasitesinin azalması ve metabolik klirensin düşmesi sonucunda, nimodipinin biyoyararlanımı artabilir. Bu hastalarda kan basıncının düşmesi gibi, fizyolojik etkiler ve yan etkiler, daha belirgin olabilir. Bu gibi durumlarda, doz azaltılmalı, gerekirse tedavinin kesilmesi göz önüne alınmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

NİMOTOP, nimodipine veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumlarında kullanılmamalıdır.

Rifampisin ile eşzamanlı uygulanması NİMOTOP'un etkinliğini azaltabileceğinden, nimodipinin rifampisin ile birlikte kullanımı kontrendikedir. (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

NİMOTOP'un etkinliği belirgin olarak düşebileceğinden, oral nimodipin ile fenobarbital, fenitoin veya karbamazepin gibi antiepileptik ilaçların eş zamanlı kullanımı kontrendikedir (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

NİMOTOP tedavisi ile intrakraniyal basınç artışı arasında herhangi bir ilişki gösterilmemiş olmasına rağmen, bu gibi olgularda veya beyin dokusundaki sıvı miktarı yükseldiğinde (genel serebral ödem) hastanın yakından izlenmesi önerilir.

Hipotansiyonu olan (sistolik kan basıncı 100 mm Hg'dan daha düşük) hastalara dikkat edilmelidir.

Stabil olmayan angina hastalarında veya akut miyokardiyal enfarktüstten sonraki ilk 4 haftayı yaşayan hastalarda, doktorlar faydaya (örn. beyin perfüzyonda iyileşme) karşı potansiyel riski değerlendirmelidir (örn. düşük koroner arter perfüzyon ve miyokardiyal iskemi).

Nimodipin, sitokrom P450 3A4 sistemi yoluyla metabolize olur. Bu nedenle bu enzim sistemini inhibe ettiği veya indüklediği bilinen ilaçlar nimodipinin ilk geçiş etkisini veya klirens düzeyini değiştirebilir (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Sitokrom P450 3A4 sistemini inhibe eden ve bu nedenle yüksek nimodipin plazma konsantrasyonlarına neden olabilecek ilaçlar:

- makrolid antibiyotikleri (örn., eritromisin),
- anti-HIV proteaz inhibitörleri (örn., ritonavir),

- azol antimikotikler (örn., ketokonazol),
- nefazodon ve fluoksetin gibi antidepresanlar
- kuinupristin/dalfopristin,
- simetidin,
- valproik asit.

Nimodipin ile bu ilaçların birlikte alınmasının ardından kan basıncı izlenmelidir ve gerekirse nimodipin dozunun azaltılması düşünülmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Nimodipini etkileyen ilaçlar:

Nimodipin, hem bağırsak mukozasında, hem karaciğerde lokalize olan sitokrom P450 3A4 enzim sistemi aracılığı ile metabolize olur. Bu yüzden, bu enzim sistemini inhibe ettiği ya da indüklediği bilinen ilaçlar nimodipinin (oral uygulama sonrası) ilk geçiş etkisini veya klirensini değiştirebilir.

Nimodipinin aşağıdaki ilaçlarla birlikte kullanılması durumunda, etkileşimlerin kapsamı ve süresi göz önüne alınmalıdır:

Rifampisin

Diğer kalsiyum antagonistleri ile yapılan çalışmalardan, rifampisinin enzim indüksiyonu nedeni ile NİMOTOP'un metabolizmasını hızlandıracağı düşünülmelidir. Aynı anda rifampisin uygulandığında, NİMOTOP'un etkinliği belirgin şekilde azalabilecektir. Bu nedenle nimodipinin, rifampisin ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar).

Fenobarbital, fenitoin veya karbamazepin gibi sitokrom P450 3A4 sistem indükleyici anti-epileptik ilaçlar

Fenobarbital, fenitoin veya karbamazepin gibi antiepileptik ilaçların önceden kronik kullanımı, oral alınan nimodipinin biyoyararlanımını belirgin şekilde azaltır. Bu nedenle, oral nimodipinin bu antiepileptik ilaçlarla birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar).

Aşağıdaki sitokrom P450 3A4 sistemi inhibitörlerinin birlikte alınmasının ardından kan basıncı izlenmelidir ve gerekirse nimodipin dozunda bir azaltma düşünülmelidir (bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

Makrolid antibiyotikleri (örn. eritromisin)

Nimodipin ve makrolid antibiyotikleri arasındaki etkileşime dair hiçbir çalışma yürütülmemiştir. Bazı makrolid antibiyotiklerinin sitokrom P450 3A4 sistemini inhibe ettiği bilinmektedir; bu aşamada ilaç etkileşimi olasılığı ihtimal dışı bırakılamaz. Bu nedenle, makrolid antibiyotikleri nimodipin ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Azitromisin, yapısal olarak makrolid antibiyotiği sınıfına dahil edilse de CYP3A4 inhibisyonuna sahip değildir.

Anti-HIV proteaz inhibitörleri (örn. ritonavir)

Nimodipin ve anti-HIV proteaz inhibitörleri arasındaki olası etkileşimi araştırmak için hiçbir resmi çalışma yapılmamıştır. Bu sınıftaki ilaçların sitokrom P450 3A4 sistemini

inhibe etme olasılığı olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, bu proteaz inhibitörlerinin birlikte uygulanması sonrasında nimodipin plazma konsantrasyonlarında belirgin veya klinik olarak ilgili bir artış olasılığı ihtimal dışı bırakılamaz (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Azol antimikotikler (örn., ketokonazol)

Nimodipin ve ketokonazol arasındaki ilaç etkileşimi olasılığını araştıran resmi bir etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir. Azol antimikotiklerinin sitokrom P450 sistemini inhibe ettiği bilinmektedir ve diğer dihidropiridin kalsiyum antagonistleri ile çeşitli etkileşimler olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, oral nimodipin ile birlikte uygulandığında, ilk geçiş metabolizmasındaki azalmaya bağlı olarak nimodipinin sistemik biyoyararlanımında önemli bir artış olasılığı ihtimal dışı bırakılamaz (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Nefazodon

Nimodipin ve nefazodon arasındaki olası etkileşimi araştırmak için hiçbir resmi çalışma yapılmamıştır. Bu antidepresan ilacın güçlü bir sitokrom P450 3A4 inhibitörü olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, nefazodon ile birlikte uygulanması sonrasında nimodipin plazma konsantrasyonlarındaki artış olasılığı ihtimal dışı bırakılamaz (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Fluoksetin

Nimodipinin kararlı durum konsantrasyonunda antidepresan fluoksetin ile aynı anda uygulanması, nimodipin plazma konsantrasyonlarının yaklaşık % 50 daha yüksek olmasına yol açmıştır. Fluoksetinin aktif metaboliti norfluoksetin bu durumdan etkilenmezken fluoksetin konsantrasyonu belirgin şekilde azalmıştır.

Kuinupristin/dalfopristin

Kalsiyum antagonisti nifedipin ile elde edilen deneyimlere bağlı olarak, kuinupristin/dalfopristinin birlikte uygulanması nimodipin plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Simetidin

H₂ antagonisti simetidin, nimodipin plazma konsantrasyonunda artışa yol açabilir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Valproik asit

Antikonvülzan valproik asidin eş zamanlı uygulanması, nimodipin plazma konsantrasyonlarında bir artışa neden olabilir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Diğer ilaç etkileşimleri

Nortriptilin

Nimodipin ve nortriptilinin kararlı durumda eş zamanlı uygulanması, nortriptilinin plazma konsantrasyonlarında değişme olmaksızın nimodipin konsantrasyonunda hafif bir düşmeye yol açmıştır.

Nimodipinin diğer ilaçlar üzerindeki etkileri:

Kan basıncını düşüren ilaçlar

Nimodipin, eşzamanlı uygulanan aşağıdaki antihipertansiflerin kan basıncını azaltıcı etkisini artırabilir:

- diüretikler,
- β -blokerler,
- Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri,
- Anjiyotensin reseptör blokerleri,
- diğer kalsiyum antagonistleri,
- α -adrenerjik blokerler,
- PDE5 inhibitörleri,
- α -metildopa.

Ancak, bu türde bir kombinasyon kullanımında, bu hastaların dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekmektedir.

Zidovudin

Maymunlar üzerinde yapılan bir çalışmada, anti-HIV bir ilaç olan zidovudin i.v. ile nimodipin bolus i.v.'nin birlikte uygulanması, zidovudin dağılım hacmi ve klirensini anlamlı derecede azaltırken, EAA değerini anlamlı derecede yükseltmiştir.

İlaç-gıda etkileşimleri:

Greyfurt suyu

Greyfurt suyu sitokrom P450 3A4 sistemini inhibe eder. Bu nedenle, dihidropiridin kalsiyum antagonistlerinin greyfurt suyu ile birlikte verilmesi, ilk geçiş metabolizmasının düşmesi ve klirens düzeyinin azalması nedeniyle nimodipin plazma konsantrasyonlarında artışa ve etki süresinin uzamasına yol açabilir. Sonuç olarak, kan basıncını düşürme etkisinde bir artış meydana gelebilir. Greyfurt suyu alındıktan sonra oluşan bu etki, 4 gün boyunca sürebilir.

Bu nedenle nimodipin alınırken greyfurt / greyfurt suyunun alınmasından kaçınılmalıdır (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Etkileşime girmeyen ilaçlar:

Haloperidol

Uzun dönem haloperidol tedavisi gören hastalara, kararlı durumda nimodipin uygulanması, herhangi bir karşılıklı etkileşim potansiyelini ortaya çıkarmamıştır.

Oral nimodipin ile diazepam, digoksin, glibenklamid, indometasin, ranitidin ve varfarinin birlikte uygulanması herhangi bir karşılıklı etkileşim ortaya çıkarmaz.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Nimodipinin gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Nimodipinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlar üzerinde yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yoktur. Bu nedenle, nimodipinin gebelik sırasında alınması gerekirse, yararları ve potansiyel riskleri klinik durumun ciddiyetine göre dikkatlice hesaplanmalıdır.

Laktasyon dönemi

Nimodipin ve metabolitlerinin, anne sütünde, ilgili maternal plazma konsantrasyonları ile aynı konsantrasyonlarda bulunduğu gösterilmiştir. Emziren annelerin ilacı kullanırken bebek emzirmemeleri tavsiye edilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Münferit in vitro fertilizasyon vakalarında kalsiyum antagonistleri, spermatozoa başında, yetersiz sperm fonksiyonuna neden olabilecek geri döndürülebilir biyokimyasal değişimlerle ilişkilendirilmiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Prensip olarak, baş dönmesi ortaya çıkaran ilaçlar, makine ve taşıt kullanma yeteneğini bozabilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Nimodipin ile klinik deneylere dayanan advers ilaç reaksiyonlarının (AİR'ler), onaylı endikasyonda, CIOMS III sıklık kategorilerine (plasebo kontrollü çalışmalar: nimodipin N=703; plasebo N=692; kontrolsüz çalışmalar: nimodipin N= 2496; durum: 31 Ağustos 2005) göre sıralaması aşağıda gösterilmiştir:

Nimodipin ile bildirilen AİR sıklığı aşağıda özetlenmiştir. Her bir sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sıralamasına göre gösterilmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyon, döküntü

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı

Kardiyak bozuklukları

Yaygın olmayan: Taşikardi

Seyrek: Bradikardi

Vasküler bozukluklar

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, Vazodilatasyon

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın olmayan: Mide bulantısı

Seyrek: Bağırsak tıkanması

Hepato-bilier bozukluklar

Seyrek: Karaciğer enzimlerinde geçici artış

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Olası akut aşırı doz semptomları; kan basıncında belirgin düşme, taşikardi veya bradikardi, (oral kullanımdan sonra) gastrointestinal şikayetler ve bulantıdır.

Akut doz aşımı durumunda, NİMOTOP ile tedavi derhal kesilmelidir. Semptomlara göre, acil önlemler alınmalıdır. Madde oral olarak alınmışsa, aktif kömür ile birlikte mide lavajı acil önlem olarak düşünülmelidir. Kan basıncında belirgin düşme varsa, i.v. dopamin veya noradrenalin verilmelidir. Spesifik bir antidotu olmadığından, diğer yan etkilerin tedavisi en belirgin semptomlara göre yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kalsiyum kanal blokörleri
ATC kodu: C08 CA06

Etki mekanizması

Nimodipin, 1,4-dihidropiridin grubu kalsiyum antagonistidir. Düz kas hücrelerinin kasılması, depolarizasyon sırasında yavaş iyonik transmembran akım ile bu hücrelere giren kalsiyum iyonlarına bağlıdır. Nimodipin bu hücrelere kalsiyum iyon transferini ve sonuç olarak damar düz kasının kontraksiyonunu inhibe eder. Hayvan deneylerinde, nimodipinin serebral arterler üzerinde vücudun diğer yerlerindeki arterlere nazaran daha büyük etki gösterdiği bulunmuştur. Bu durum belki de nimodipinin fazla lipofilik özelliği nedeniyle kan-beyin bariyerini geçmesine bağlıdır. Nimodipin ile tedavi edilen subaraknoid kanamalı (SAH) hastalarda, serebrospinal sıvıda nimodipin konsantrasyonu 12.5 ng/ml gibi yüksek düzeyde bulunmuştur.

Nimodipin, serebral antivazokonstriktif ve antiiskemik aktiviteye sahip bir ilaçtır. Çeşitli vazoaaktif maddelerin (örn: serotonin, prostaglandinler ve histamin) veya kan ve kanın parçalanma ürünlerinin neden olduğu vazokonstriksiyon, nimodipin ile önlenebilir veya elimine edilebilir. Ayrıca, nimodipin nörofarmakolojik ve psikofarmakolojik özelliklere sahiptir.

Klinik etkinlik

Akut serebral dolaşım bozukluğu olan hastalarda yapılan araştırmalar; nimodipinin serebral damarları gevşettiğini ve serebral kan akışını düzelttiğini göstermiştir. Genellikle, perfüzyon artışının, önceden zarar görmüş ya da düşük perfüzyonlu beyin bölgesinde, sağlıklı bölgelere oranla belirgin olduğu gösterilmiştir. Subaraknoid kanamalı hastalardaki iskemik nörolojik hasar ve mortalite oranı nimodipin ile önemli ölçüde azalır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Nimodipin oral olarak alındıktan sonra, pratik olarak tamamen absorbe olur. Değişmemiş etkin madde ve ilk geçiş etkisi sonucu oluşan metabolitler, tablet alındıktan 10-15 dakika sonra plazmada görülür. Multipl doz (3 x 30 mg/gün) oral uygulamayı

takiben, yaşlılardaki pik plazma konsantrasyonları (C_{maks}) 7.3-43.2 ng/ml olup, bu konsantrasyonlara 0.6-1.6 saatte (t_{maks}) ulaşılır. Genç gönüllülerde, tek doz 30 mg ve 60 mg verilmesinden sonra ulaşılan ortalama pik plazma konsantrasyonları, sırasıyla 16 ± 8 ng/ml ve 31 ± 12 ng/ml'dir. Pik plazma konsantrasyonu ve eğri altında kalan alan, test edilen en yüksek doza (90 mg) kadar, doz ile orantılı olarak artar.

0.03 mg/kg/saat dozunda sürekli infüzyon ile, 17.6-26.6 ng/ml'lik ortalama kararlı durum plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. İntravenöz bolus enjeksiyondan sonra; plazma nimodipin konsantrasyonu, 5-10 dakika ve yaklaşık 60 dakika yarı ömürle bifazik biçimde düşer. İntravenöz uygulama için dağılım hacmi (V_{ss} , 2 kompartmanlı model) 0.9-1.6 L/kg olarak bulunmuştur. Total (sistemik) klirens 0.6-1.9 L/saat/kg'dır.

Aşırı ilk geçiş metabolizmasına uğradığından (yaklaşık % 85-95), mutlak biyoyararlanımı % 5-15'tir.

Dağılım:

Nimodipin % 97-99 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Hayvan deneylerinde, [^{14}C]-nimodipinden ileri gelen radyoaktivite ölçümü ile plasentaya geçtiği bulunmuştur. Bu konuda insanlar üzerindeki çalışmalar eksik olmasına rağmen, insanlarda da aynı dağılımı göstermesi muhtemeldir. Nimodipin ve/veya metabolitleri, anne sıçan plazmasından daha fazla konsantrasyonda sütte bulunurlar. İnsan sütünde saptanan ana ilaç konsantrasyonu, maternal plazma konsantrasyonu ile aynı düzeydedir. Oral ve i.v. uygulamadan sonra, nimodipin, serebrospinal sıvıda ölçülmüş plazma konsantrasyonunun yaklaşık % 0.5'i düzeyinde tespit edilebilir. Bu değer kabaca plazmadaki serbest konsantrasyona tekabül eder.

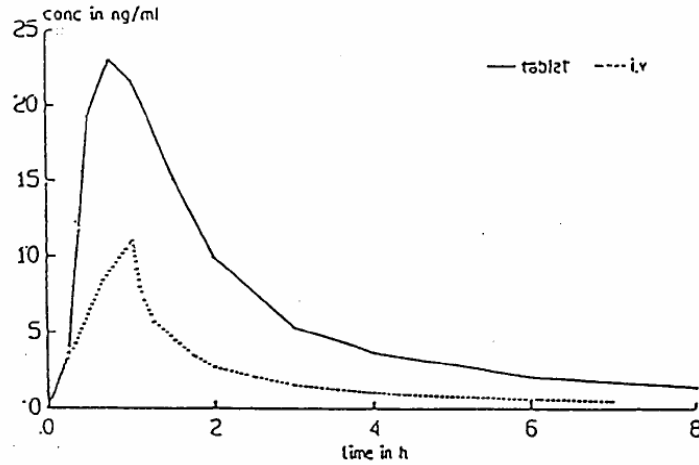
Biyotransformasyon:

Nimodipin, başlıca dihidropiridin halkasının dehidrojenasyonu ve oksidatif ester yıkılması ile sitokrom P450 3A4 sistemi yoluyla metabolize olur. Oksidatif ester yıkılması, 2- ve 6-metil gruplarının hidroksilasyonu ve konjugasyon reaksiyonu olarak glukuronidasyon, diğer önemli metabolik aşamalardır. Plazmada oluşan üç primer metabolitinin terapötik aktivitesi yoktur veya sadece terapötik açıdan önemsiz rezidüel aktivite gösterir.

Eliminasyon:

İnsanda, metabolitler, yaklaşık % 50 oranında böbrekler ve % 30 oranında safra yolu ile atılır.

Eliminasyon kinetiği doğrusaldır. Nimodipin yarı ömrü 1.1-1.7 saattir. Terminal yarı ömrü ise 5-10 saat olup, dozaj intervalini belirlemek açısından önemli değildir.



30 mg'lık tablet şeklindeki oral uygulamadan ve 1 saatlik 0.015 mg / kg'lık intravenöz infüzyondan sonraki ortalama plazma nimodipin konsantrasyon eğrileri (n = 24 yaşlı gönüllü)

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer enzimleri üzerine indüksiyon veya inhibisyon etkisi olup olmadığı bilinmemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Tek ve tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksitesi, karsinojenik potansiyel ile erkek ve dişi fertilitesi gibi konvansiyonel çalışmalara dayanan klinik öncesi veriler insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamıştır. Gebe sıçanlarda 30 mg/kg/gün ve üzeri dozlar fetüs büyümesini inhibe etmiş ve fetüs ağırlıklarının düşmesine neden olmuştur. 100 mg/kg/gün'de embriyo ölümleri meydana gelmiştir. Herhangi bir teratojenite kanıtı gözlenmemiştir. Tavşanlarda 10 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda hiçbir embriyotoksiste ve teratojenite meydana gelmemiştir. Sıçanlarda bir perinatal ve postnatal çalışmada 10 mg/kg/gün ve üzeri dozlarda mortalite ve fiziksel gelişim gecikmesi gözlenmiştir. Bulgular sonraki çalışmalarda doğrulanmamıştır.

Toksikolojik özellikler

Akut toksisite

Tür	Cinsiyet	Tatbik yolu	LD ₅₀ mg/kg	Güven aralığı p ≤ 0.05
Fare	E	per os	3562	2746 - 4417
Fare	E	intravenöz	33	28 - 38
Sıçan	E	per os	6599	5118 - 10003
Sıçan	E	intravenöz	16	14 - 18
Tavşan	D	per os	yaklaşık 5000	
Tavşan	D	intravenöz	yaklaşık 2.5	
Köpek	D ve E	per os	1000 - 2000	
Köpek	D ve E	intravenöz	yaklaşık 4.5	

Oral ve intravenöz uygulamadan sonra LD₅₀ değerleri arasındaki fark; yüksek dozda süspansiyon formunda oral verildikten sonra etkin madde absorpsiyonunun tam olmadığını veya gecikmiş olduğunu göstermektedir. Oral uygulamadan sonra toksisite belirtileri sadece fare ve sıçanlarda gözlenmiştir. Bu belirtiler; hafif siyanoz, oldukça azalmış motilite ve solunum tutulmasıdır. İntravenöz yolla bütün bu belirtiler tüm türlerde gözlenmiş, ayrıca tonik-klonik konvülsiyonlar görülmüştür.

Subkronik tolerebilite çalışmaları

Köpeklerde 10 mg/kg vücut ağırlık (bw) oral uygulaması vücut ağırlığında bir azalmaya, hematokrit, hemoglobin ve eritrositlerde bir düşmeye neden olmuştur, kalp frekansı artmış ve kan basıncı maddeden etkilenmiştir.

Kronik tolerabilite çalışmaları

Sıçanlara günlük yaklaşık 90 mg/kg/gün doza kadar 2 yıl boyunca yiyeceklerle karıştırılmış olarak nimodipin verilmiştir. 15 mg/kg/gün dozunda nimodipinin hem erkek hem de dişilerde hiçbir zarar görülmeksizin iyi tolere edildiği bulunmuştur. Maddenin onkogenik etkisine dair hiçbir delile rastlanılmamıştır. Nimodipinin daha yüksek dozları yiyeceklerle birlikte 21 ay farelere verilmiştir. Bu çalışma sonunda tümörojen aktivite görülmemiştir.

Köpekler üzerinde yapılan bir yıllık çalışmada 6.25 mg/kg/gün dozunda nimodipin verilerek sistemik tolerabilite araştırılmıştır. Çalışmada 2.5 mg/kg dozun zararsız olduğu gösterilmiş, 6.25 mg/kg dozda ise myokard kan akımındaki bozulma nedeniyle elektrokardiyografik değişiklikler ortaya çıkmıştır. Ancak bu dozda kalpte histopatolojik değişiklik görülmemiştir.

Üreme toksikolojisi çalışmaları

Sıçanda fertilite çalışmaları

30 mg/kg/gün dozunda verildiğinde, erkek ve dişi sıçanlar ile sonraki nesillerinin fertilitesinde bozulma olmamıştır.

Embriyotoksik çalışmalar

Embriyogenez sırasında gebe sıçanlara 10 mg/kg/gün dozunda verilmiş, herhangi bir zararlı etki görülmemiştir. 30 mg/kg/gün dozunda ise fetüs ağırlığının azalmasına neden olacak şekilde büyüme inhibisyonu görülmüş, 100 mg/kg/dozda uterusu ölü embriyo sayısında artış olmuştur. Ancak hiç teratojen etki gözlenmemiştir.

Tavşanlarda 10 mg/kg/gün dozunda p.o. yapılan embriyotoksik çalışmalarda, teratojen veya diğer embriyotoksik etki ortaya çıkmamıştır.

Sıçanlarda perinatal ve postnatal gelişme

Perinatal ve postnatal gelişmeye etkisini araştırmak amacıyla, sıçanlara 30 mg/kg/gün dozlarına kadar nimodipin verilmiştir. Çalışmaların birinde 10 mg/kg/gün ve daha yüksek dozlarda perinatal ve postnatal mortalitede artış ile fiziksel gelişmede gecikme görülmüştür. Bu bulgular diğer çalışmalarda onaylanmamıştır.

Özel tolerabilite çalışmaları

Karsinogenisite çalışmaları

Sıçanlara 2 yıl boyunca yiyeceklerle birlikte 1800 ppm (yaklaşık 90 mg/kg/gün) dozlarına kadar nimodipin verilmiş, onkogenik potansiyel görülmemiştir. Benzer olarak yapılan

kısa süreli çalışmada 21 ay boyunca 500 mg/kg/gün p.o. dozlarına kadar nimodipin verilmiştir. Nimodipinin onkojenik potansiyeline dair hiçbir delil bulunamamıştır.

Mutajenisite-genotoksisite çalışmaları

Nimodipin ile çok fazla genotoksisite testleri yapılmıştır. Mutajenik ve kromozomal mutasyonların indüksiyonunu araştıran tüm testler negatif sonuç vermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

- Povidon (PVP Çözünmeyen)
- Magnezyum stearat DAB (Ph.Eur.)
- Mısır nişastası DAB (Ph.Eur.)
- Mikro kristalin selüloz (Avicel)
- Polividon 25 DAB (Ph.Eur.)
- Sarı demiroksit (E 172)
- HPM – Selüloz 15 cp
- Polietilen glikol 4000 NF
- Titanyum dioksit (E 171) DAB (Ph.Eur.)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 film tabletlik, Alu-folyo, PVC/PVDC blister ve kullanma talimatı içeren karton kutu.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Schering Pharma AG, Almanya lisansı ile
Bayer Türk Kimya San.Ltd.Şti.
Çakmak Mah. Balkan Cad. No: 53
34770 Ümraniye / İstanbul
Tel: (0216) 528 36 00
Faks: (0216) 528 36 12

8. RUHSAT NUMARASI

169/9

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.05.1994

Ruhsat yenileme tarihi:

Bu ilacın güncel fiyatını, SGK tarafından karşılanıp karşılanmadığını, muadil ilaçları ve reçete durumunu görmek için tıklayın.
<https://ilacin.com/ilaclar/nimotop-30-mg-30-tablet-8699546010387/>

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ