

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nimotop[®] 30 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällystetty tabletti sisältää 30 mg nimodipiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valmisteen kuvaus:

Keltainen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti. Tabletin halkaisija 10 mm, korkeus 4,3 - 4,9 mm. Merkintä SK ja Bayer-risti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Subaraknoidaaliseen verenvuotoon liittyvän vasospasmin ja sen aiheuttaman iskeemisen neurologisen puutosoireiston ehkäisy ja hoito, kun vuodon aiheuttajana on aneurysman puhkeaminen.

Tableteilla ei ole käyttörajoitusta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aneurysmaattisen subaraknoidaalivuodon hoidossa 5-14 vrk:n Nimotop-infuusionestehoidon jälkeen (ks. Nimotop 0,2 mg/ml infuusionesteen valmisteyhteenveto) suositellaan siirtymistä suun kautta annettavaan hoitoon. Nimotop 30 mg tablettien vuorokausiannostus aikuisille on 6 x 2 tablettia (6 x 60 mg nimodipiinia) eli 2 tablettia n. 4 tunnin välein.

Nimotopin annosta on pienennettävä tarpeen mukaan potilailta, joilla ilmenee haittavaikutuksia. Tarvittaessa on harkittava hoidon lopettamista kokonaan.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta:

Vaikea maksan vajaatoiminta, etenkin maksakirroosi, saattaa johtaa nimodipiinin biologisen hyötyosuuden kasvuun seurauksena vähentyneestä ensikierron metaboliasta ja pienentyneestä puhdistumasta. Teho ja haittavaikutukset, esim. verenpaineen lasku, voivat tällöin olla voimakkaampia. Tällaisissa tapauksissa annosta on tarvittaessa pienennettävä verenpainearvoja seuraten. Tarvittaessa on harkittava hoidon lopettamista kokonaan.

Kun valmistetta annetaan samanaikaisesti CYP 3A4 -inhibiittorien tai CYP 3A4 -indusoidijien kanssa, annosta on muutettava tarpeen mukaan (ks. kohta 4.5).

Antotapa

Aneurysmaattisen subaraknoidaalivuodon hoidossa 5-14 vuorokauden Nimotop-infuusionestehoidon jälkeen hoitoa suositellaan jatkettavan Nimotop-tableteilla noin 7 vuorokauden ajan.

Tabletit niellään kokonaisina nesteen kera ruokailuajoista riippumatta. Annosvälin on oltava vähintään 4 tuntia. Greippimehua on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Hoidon kesto

PROFYLAKTINEN KÄYTTÖ

Aneurysmaattinen subaraknoidaalivuoto:

Hoito Nimotop-infuusionesteellä suositellaan aloittamaan viimeistään neljän vuorokauden sisällä subaraknoidaalivuodosta ja jatkamaan, kunnes suurin vaara vasospasmiin kehittymiseen on ohitettu, eli 10-14 vrk:n ajan (ks. Nimotop 0,2 mg/ml infuusionesteen valmisteyhteenveto).

Nimotop-infuusionestehoidon jatkoksi suositellaan noin 7 vuorokauden ajaksi hoitoa suun kautta annoksella 6 x 60 mg vuorokaudessa eli 2 tablettia n. 4 tunnin välein.

TERAPEUTTINEN KÄYTTÖ

Aneurysmaattisen subaraknoidaalivuodon seurauksena kehittyneen verisuonispasmin ja sen aiheuttamien iskeemisten neurologisten häiriöiden hoito Nimotop-infuusionesteellä suositellaan aloittamaan mahdollisimman aikaisessa vaiheessa ja jatkamaan vähintään 5 vrk:n ja enintään 14 vrk:n ajan (ks. Nimotop 0,2 mg/ml infuusionesteen valmisteyhteenveto).

Nimotop-infuusionestehoidon jatkoksi suositellaan aikuisille noin 7 vuorokauden ajaksi hoitoa suun kautta annoksella 6 x 60 mg vuorokaudessa eli 2 tablettia n. 4 tunnin välein.

Pediatriset potilaat: Nimotop-tablettien turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaille potilaille ei ole vielä tutkittu. Tietoja ei ole saatavilla. Sen vuoksi Nimotop-tabletteja ei suositella pediatristen potilaiden hoidossa.

4.3 Vasta-aiheet

Nimotop-tabletteja ei saa käyttää, jos potilas on yliherkkä nimodipiinille tai valmisteen jollekin apuaineelle.

Nimodipiinia ei pidä käyttää samanaikaisesti rifampisiinin kanssa, koska nimodipiinin teho voi merkittävästi heikentyä samanaikaisessa käytössä (ks. kohta 4.5).

Oraalista nimodipiinia ei pidä käyttää samanaikaisesti epilepsialääkkeiden fenobarbitaalin, fenytoiinin tai karbamatsepiinin kanssa, koska nimodipiinin teho voi merkittävästi heikentyä samanaikaisessa käytössä (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaikka nimodipiinihoidon ei ole osoitettu aiheuttavan kallonsisäisen paineen kohoamista, on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on kohonnut kallonsisäinen paine tai selvästi todettava yleinen aivoedeema.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on hypotensio (systolinen verenpaine alle 100 mm Hg).

Jos potilaalla on epästabili *angina pectoris* tai potilaalla on ollut akuutti sydäninfarkti edeltävien 4 viikon aikana, lääkärin on verrattava hoidon mahdollisia riskejä (esim. sepelvaltimoverenkierron heikkeneminen ja sydänlihaskemia) sen hyötyihin (esim. aivoverenkierron paraneminen).

Nimodipiini metaboloituu sytokromi P450 3A4 -entsyymien katalysoimana. Lääkkeet, joiden tiedetään joko indusoivan tai inhiboivan tätä entsyymiä, voivat sen vuoksi vaikuttaa nimodipiinin ensikierron metaboliaan ja nimodipiinin puhdistumaan (ks. kohta 4.5 ja 4.2 potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta).

Lääkkeet, joiden tiedetään inhiboivan sytokromi P450 3A4 -entsyymiä ja voivan siksi johtaa suurempiin nimodipiinin pitoisuuksiin plasmassa, ovat esimerkiksi:

- makrolidiantibiootit (esim. erytromysiini, klaritromysiini ja telitromysiini)
- HIV-proteaasin estäjät (esim. ritonaviiri)
- eräät atsolisienilääkkeet (esim. ketokonatsoli ja itrakonatsoli)
- depressiolääkkeet nefatsodoni ja fluoksetiini
- kinupristiini/dalfopristiini-antibioottivaikuste
- simetidiini
- valproiinihappo.

Käytettäessä nimodipiinia samanaikaisesti näiden lääkeaineiden kanssa, verenpainetta on seurattava ja tarvittaessa on harkittava nimodipiiniannoksen pienentämistä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkeaineet, joilla on vaikutuksia nimodipiiniin

Nimodipiini metaboloituu sytokromi P450 3A4 -entsyymien katalysoimana ja tämä entsyymi toimii ohutsuolen limakalvossa sekä maksassa. Lääkkeet, joiden tiedetään joko indusoivan tai inhiboivan tätä entsyymiä, voivat siksi vaikuttaa nimodipiinin ensikierron metaboliaan ja nimodipiinin puhdistumaan (ks. kohta 4.2 potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta).

Yhteisvaikutusten suuruus ja kesto on huomioitava, kun nimodipiinia annetaan yhdessä seuraavien lääkeaineiden kanssa.

Rifampisiini

Muia kalsiumestäjistä saatujen kokemusten perusteella voidaan odottaa, että rifampisiini nopeuttaa nimodipiinin metaboliaa entsyymi-induktion vuoksi. Sen vuoksi nimodipiinin teho voi merkittävästi heikentyä samanaikaisessa käytössä rifampisiinin kanssa. Nimodipiinia ei siksi pidä käyttää samanaikaisesti rifampisiinin kanssa (ks. kohta 4.3).

Sytokromi P450 3A4 -entsyymiä indusoivat epilepsialääkkeet, kuten fenobarbitaali, fenytoiini ja karbamatsepiini

Edeltävästi pitkään käytettyinä epilepsialääkkeet fenobarbitaali, fenytoiini ja karbamatsepiini vähentävät selvästi suun kautta annetun nimodipiinin biologista hyötyosuutta. Nimodipiinia ei siksi pidä käyttää samanaikaisesti näiden epilepsialääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.3).

Jos nimodipiinia käytetään yhdessä seuraavien sytokromi P450 3A4 -entsyymien inhibiittorien kanssa, verenpainetta on seurattava ja tarvittaessa on harkittava nimodipiiniannoksen pienentämistä (ks. kohta 4.2).

Makrolidiantibiootit (esim. erytromysiini, klaritromysiini ja telitromysiini)

Nimodipiinin ja makrolidiantibioottien yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Eräiden makrolidiantibioottien tiedetään inhiboivan sytokromi P450 3A4 -entsyymiä ja yhteisvaikutuksen mahdollisuutta ei voida poissulkea. Makrolidiantibiootteja on siksi käytettävä varoen yhdessä nimodipiinin kanssa (ks. kohta 4.4).

Makrolidiantibiooteista asitromysiini ei inhiboi CYP3A4-entsyymiä.

HIV-proteaasin estäjät (esim. ritonaviiri)

Nimodipiinin ja HIV-proteaasin estäjien mahdollisia yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Tähän ryhmään kuuluvien lääkkeiden on raportoitu olevan voimakkaita sytokromi P450 3A4 -entsyymien inhibiittoreita. Sen vuoksi huomattavaa ja kliinisesti merkittävää nimodipiinin pitoisuuden suurenemista plasmassa ei voida poissulkea, jos nimodipiinia annetaan samanaikaisesti näiden proteaasin estäjien kanssa (ks. kohta 4.4).

Atsolijohdokset (esim. ketokonatsoli ja itrakonatsoli)

Nimodipiinin ja ketokonatsolin mahdollisia yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Atsolijohdosten tiedetään inhiboivan sytokromi P450 3A4 -entsyymia ja useita yhteisvaikutuksia on raportoitu muiden dihydropyridiiniyppisten kalsiumkanavan salpaajien kanssa. Sen vuoksi ei voida poissulkea nimodipiinin biologisen hyötyosuuden huomattavaa kasvua, mikä johtuu ensikierron metabolian vähenemisestä, jos suun kautta otettavaa nimodipiinia käytetään samanaikaisesti atsolijohdoksien kanssa (ks. kohta 4.4).

Nefatsodoni

Nimodipiinin ja nefatsodonin mahdollisia yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Tämän depressiolääkkeen on raportoitu olevan voimakas sytokromi P450 3A4 -entsyymien inhibiittori. Sen vuoksi ei voida poissulkea mahdollista nimodipiinin pitoisuuden nousua plasmassa, jos sitä käytetään samanaikaisesti nefatsodonin kanssa (ks. kohta 4.4).

Fluoksetiini

Käytettäessä depressiolääke fluoksetiinia ja nimodipiinia samanaikaisesti havaittiin noin 50 % suuremmat nimodipiinin pitoisuudet plasmassa. Fluoksetiinipitoisuudet laskivat merkittävästi, mutta sen aktiivisen metaboliitin norfluoksetiinin pitoisuudet eivät muuttuneet (ks. kohta 4.4).

Kinupristiini/dalfopristiini-antibioottivalmiste

Nifedipiinista saatujen kokemusten perusteella myös nimodipiinin pitoisuudet plasmassa saattavat nousta annettaessa sitä yhdessä kinupristiini/dalfopristiinin kanssa (ks. kohta 4.4).

Simetidiini

Nimodipiinin pitoisuudet plasmassa saattavat nousta annettaessa samanaikaisesti H₂-salpaaja simetidiinin kanssa (ks. kohta 4.4).

Valproiinihappo

Nimodipiinin pitoisuudet plasmassa saattavat nousta annettaessa samanaikaisesti epilepsialääke valproiinihapon kanssa (ks. kohta 4.4).

Muita yhteisvaikutuksia

Nortriptyliini

Käytettäessä depressiolääke nortriptyliiniä ja nimodipiiniä samanaikaisesti havaittiin plasman nimodipiinipitoisuuksissa pientä laskua nortriptyliinipitoisuuksien säilyessä ennallaan.

Nimodipiinin vaikutukset muihin lääkeaineisiin

Verenpainetta laskevat lääkeaineet

Nimodipiini voi voimistaa verenpainetta laskevaa vaikutusta kun sitä käytetään samanaikaisesti verenpainelääkkeiden kanssa, kuten:

- diureetit
- beetasalpaajat
- ACE:n estäjät
- angiotensiinireseptorin salpaajat (AT₁)
- muut kalsiuminestäjät
- alfasalpaajat

- alfametyylidopa
- myös erektiolääkkeinä ja pulmonaalihypertension hoitoon käytettyjen PDE5-estäjien kanssa.

Jos samanaikainen käyttö on kuitenkin välttämätöntä, potilasta on seurattava huolellisesti.

Tsidovudiini

Eläinkokeessa apinoilla HIV-infektioiden hoitoon tarkoitetun tsidovudiinin (i.v.) ja nimodipiini-boluksen (i.v.) anto samanaikaisesti johti tsidovudiinin AUC-arvon merkittävään kasvuun samalla kun tsidovudiinin jakautumistilavuus ja puhdistuma pienenevät merkittävästi.

Yhteisvaikutukset ruoan kanssa

Greippimehu

Greippimehu inhiboi sytokromi P540 3A4 -entsyymiä. Sen vuoksi greippimehun ja dihydropyridiiniiniryhmään kuuluvan kalsiumkanavan salpaajien samanaikainen käyttö johtaa nimodipiinin kohonneeseen pitoisuuteen plasmassa ja hidastuneeseen eliminaatioon.

Tämän vuoksi verenpainetta laskeva vaikutus voi olla suurempi. Greippimehun nauttimisen jälkeen tämä vaikutus voi kestää ainakin neljä vuorokautta. Greippiä tai greippimehua ei siksi pidä nauttia nimodipiinin käytön aikana (ks. kohta 4.2).

Lääkeaineet, joiden kanssa nimodipiinillä ei tutkitusti ole yhteisvaikutuksia:

Nimodipiinin ja haloperidolin samanaikainen käyttö pitkäaikaista haloperidolihoitoa saavilla potilailla ei johtanut lääkkeiden keskinäisiin interaktioihin.

Suun kautta annetun nimodipiinin samanaikainen käyttö diatsepaamin, digoksiinin, glibenklamidin, indometasiinin, ranitidiinin tai varfariinin kanssa ei aiheuttanut lääkkeiden keskinäisiä interaktioita.

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Raskaus:

Nimodipiinin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Jos nimodipiinia joudutaan antamaan raskauden aikana, hoidon hyödyt ja mahdolliset riskit on arvioitava huolellisesti.

Imetys:

Nimodipiinin ja sen metaboliittien on osoitettu ilmenevän äidinmaidossa samansuuruisina pitoisuuksina kuin äidin plasmassa. Imettävien äitien ei pidä imettää lastaan lääkkeen käytön aikana.

Fertiliiteetti:

Yksittäisissä koeputkihedelmoitustapauksissa kalsiumsalpaajat on yhdistetty palautuviin biokemiallisiin muutoksiin siittiöiden pääkappaleissa.. Tämän ilmiön merkitystä lyhytkestoisessa hoidossa ei tiedetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Nimodipiini voi aiheuttaa haittavaikutuksia (kuten verenpaineen laskusta johtuvaa huimausta, ks. 4.8), jotka voivat heikentää suorituskykyä liikenteessä ja muissa tarkkuutta vaativissa tehtävissä.

4.8 Haittavaikutukset

Nimodipiinin haittavaikutukset on taulukoitu alla esiintyvyystiheyksien mukaan. Haittavaikutukset on havaittu kliinisissä tutkimuksissa, joissa nimodipiinia annettiin akuutin subaraknoidaalisen verenvuodon hoitoon (lume-kontrolloidut kokeet: nimodipiini N = 703, lume N= 692, kontrolloimattomat kokeet: nimodipiini N = 2496).

Esiintymistiheydet on jaettu:
 hyvin yleisiin ($\geq 1/10$),
 yleisiin ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
 melko harvinaisiin ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),
 harvinaisiin ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),
 hyvin harvinaisiin ($< 1/10\ 000$).

Elinjärjestelmäluokitus (MedDRA)	Melko harvinainen	Harvinainen
Veri ja imukudos	Trombosytopenia	
Immuunijärjestelmä	Allerginen reaktio Ihottuma	
Hermosto	Päänsärky	
Sydän	Takykardia	Bradykardia
Verisuonisto	Verenpaineen lasku Verisuonten laajeneminen	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Suolentukkeuma
Maksa ja sappi		Ohimenevä maksaentsyymien määrän nousu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet:

Akuutteja yliannostuksen oireita voivat olla voimakas verenpaineen lasku ja taky- tai bradykardia sekä ruoansulatuskanavan häiriöt ja pahoinvointi.

Toimenpiteet:

Akuutin yliannostuksen jälkeen nimodipiinin anto on lopetettava välittömästi. Ensiaputoimenpiteet ovat oireenmukaisia. Mahahuhtelu ja lääkehiilen anto ovat ensisijaisia toimenpiteitä. Jos verenpaine laskee voimakkaasti, voidaan käyttää dopamiinia tai noradrenaliinia laskimonsisäisesti. Koska nimodipiinilla ei ole tunnettua spesifistä antidoottia, on muu hoitokin oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä, ATC-koodi: C08CA06

Nimodipiini on kalsiuminestäjä, joka kuuluu 1,4-dihydropyridiiniin. Sileiden lihassolujen supistuminen on riippuvaista kalsium-ioneista, jotka tulevat soluun depolarisaation aikana hitaina solukalvon läpäisevinä ionivirtoina. Nimodipiini estää kalsium-ionien siirtymistä soluihin ja näin ollen se estää verisuonten sileän lihaksen supistumista. Eläinkokeissa nimodipiinilla on ollut suurempi vaikutus aivovaltimoihin kuin elimistön muihin valtimoihin. Nimodipiini läpäisee veri-aivoesteen, koska se on erittäin lipofiilinen yhdiste.

Nimodipiinilla on erityisesti aivoihin kohdistuva antivasokonstriktiivinen ja anti-iskeeminen vaikutus. Erilaisten vasoaktiivisten yhdisteiden (esim. serotoniinin, prostaglandiinien ja histamiinin) tai veren ja/tai veren hajoamistuotteiden *in vitro* aiheuttama vasokonstriktio voidaan estää nimodipiinilla. Nimodipiinilla on myös neurofarmakologisia ja psykofarmakologisia vaikutuksia.

Akuuteista aivoverenkiertohäiriöistä kärsivillä potilailla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että nimodipiini laajentaa aivoverisuonia ja parantaa aivoverenkiertoa. Perfuusion paraneminen on säännönmukaisesti suurempaa aikaisemmin vaurioituneilla tai hypoperfusoituilla alueilla kuin terveillä alueilla. Nimodipiini vähentää merkittävästi iskeemisiä neurologisia vaurioita ja kuolleisuutta potilailta, joilla on subaraknoidaalinen verenvuoto.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Nimodipiini imeytyy oraalisien annosten jälkeen lähes täydellisesti. Nimodipiini ja sen ensimmäiset ensikierron metaboliatuotteet todetaan plasmassa 10-15 minuutin kuluttua tabletin ottamisesta. Vanhuksilla huippupitoisuudet plasmassa (C_{max}) ovat useamman annoksen (3 x 30 mg/vrk) jälkeen 7,3-43,2 ng/ml ja vastaavat t_{max} -arvot 0,6-1,6 tuntia. Nuorilla ihmisillä saavutetaan keskimääräiset plasman huippupitoisuudet 16 ± 8 ng/ml ja 31 ± 12 ng/ml 30 mg:n ja 60 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Plasman huippupitoisuudet ja biologinen hyötöosuus kasvavat suhteessa annokseen suurimpaan testattuun annostasoon saakka (90 mg).

Kun käytetään 0,03 mg/kg/h kestoinfuusiota, saavutetaan vakaassa tilassa keskimääräinen pitoisuus 17,6-26,6 ng/ml plasmassa. Laskimonsisäisen bolusannoksen jälkeen nimodipiinipitoisuus plasmassa laskee kaksivaiheisesti, puoliintumisajat ovat 5-10 minuuttia ja noin 60 minuuttia.

Iv-annoksen jakautumistilavuuden (V_{SS} , kaksitilamalli) on laskettu olevan 0,9-1,6 l/painokilo.

Kokonaispuhdistuma (systeminen) on 0,6-1,9 l/h/kg.

Proteiineihin sitoutuminen ja jakautuminen

Nimodipiini sitoutuu plasman proteiineihin 97-99 %:sti. Eläinkokeissa on todettu, että [^{14}C]-leimattu nimodipiini läpäisee istukan. Samanlainen jakautuminen on todennäköistä myös ihmisillä, vaikkakin kokeelliset todisteet puuttuvat. Rotalla nimodipiini ja/tai sen metaboliitit erittyvät maitoon suurempina pitoisuuksina kuin ne ovat emon plasmassa. Ihmisellä nimodipiinin pitoisuudet rintamaidossa ovat samaa suuruusluokkaa kuin pitoisuudet plasmassa.

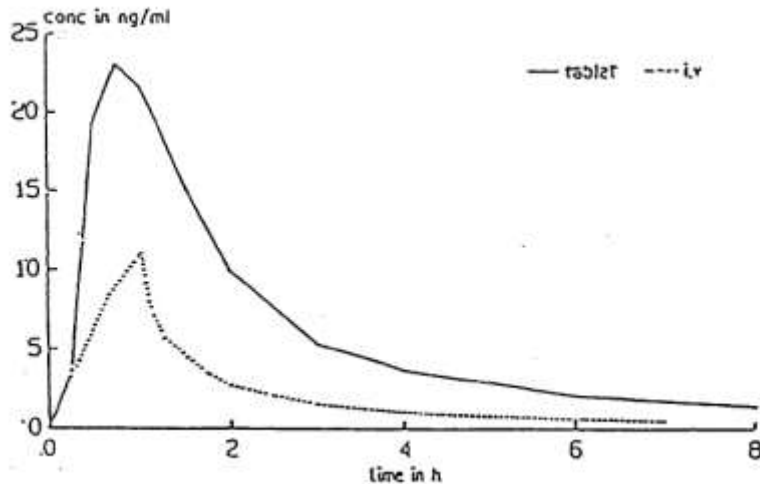
Oraalisen ja iv-annoksen jälkeen selkäydinnesteessä todetut nimodipiinipitoisuudet ovat noin 0,5 % plasmassa mitatuista pitoisuuksista. Tämä vastaa suunnilleen plasmassa vapaana olevaa osuutta.

Metabolia, eliminaatio ja erittyminen

Nimodipiini eliminoituu metaboloitumalla sytokromi P450 3A4 -etsyymin katalysoimana. Pääasiallinen mekanismi on dihydropyridiiniinirenkään dehydrogenoituminen ja oksidatiivinen O-demetylaatio. Esteriketjun oksidatiivinen lohkeaminen, 2- ja 6- metyyliiryhmien hydroksylaatio ja glukuronisaatio konjugaatioreaktiona ovat myös tärkeitä metaboliareittejä. Kolmella plasmassa esiintyvällä päämetaboliitilla ei ole joko ollenkaan tai on ainoastaan terapeuttisesti merkityksetön määrä aktiivisuutta jäljellä.

Maksaentsyymeihin kohdistuvia induktio- tai inhibiitovaikutuksia ei tunneta. Ihmisellä metaboliitit erittyvät noin 50 %:sti munuaisten ja 30 %:sti suoliston kautta.

Eliminaation kinetiikka on lineaarista. Nimodipiinin puoliintumisaika on 1,1-1,7 tuntia. Terminaalaisella puoliintumisajalla (5-10 h) ei ole merkitystä annosvälin määrittämisessä.



Keskimääräinen nimodipiinipitoisuus plasmassa 30 mg:n oraalisen tablettiannoksen jälkeen ja 1 tunnin laskimonsisäisen infuusion 0,015 mg/kg jälkeen (n = 24 iäkästä vapaaehtoista).

Biologinen hyötyosuus

Voimakkaasta ensikierron metaboliasta (85 - 95 %) johtuen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 5-15 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Altistuksen ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta ja uroksen ja naaraan hedelmällisyyttä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. 30 mg/kg/vrk ja sitä suuremmat annokset kantaville rotille estivät sikiön kasvua ja aiheuttivat sikiön painon laskua. 100 mg/kg/vrk annoksella esiintyi sikiökuolleisuutta. Teratogeenisuudesta ei havaittu näyttöä. Kaneilla ei esiintynyt sikiötoksisuutta eikä teratogeenisuutta 10 mg/kg/vrk annoksilla. Rotille tehdyn peri- ja postnataalisien vaiheiden tutkimuksen mukaan kuolleisuutta ja hidastunutta fyysistä kehittymistä havaittiin 10 mg/kg/vrk ja sitä suuremmilla annoksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Povidoni 25, mikrokiteinen selluloosa, maissitärkkelys, krosopovidoni, magnesiumstearaatti, hypromelloosi, makrogoli 4000, titaanidioksidi (E 171), keltainen rautaoksidi (E 172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

100 tablettia (10 x 10 tabl.), polypropyleeni/alumiini- tai polyvinylikloridi/alumiini läpipainopakkaus.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer AG, 51368 Leverkusen, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9470

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.4.1987 / 27.6.1995 / 1.3.2000 / 9.11.2004 /15.4.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.8.2018