

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

N<sub>i</sub>motop<sup>®</sup> 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 -indusoidien 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 sydänlihasiskemia) 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-antibioottivalmiste
- 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 -entsyymiä ja useita yhteisvaikutuksia on raportoitu muiden dihydropyridiinityyppisten 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 H<sub>2</sub>-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 lääkkeineet*

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

- diureetit
- beetasalpaajat
- ACE:n estäjät
- angiotensiinireseptorin salpaajat (AT<sub>1</sub>)
- muut kalsiuminestäjät
- alfasalpaajat
- alfametytylidopa
- 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 tarkoitettun 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 Fertilitteetti, 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.

#### *Fertilitteetti:*

Yksittäisissä koeputkihedelmöitystapauksissa 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 esiintyvyyksiheksien 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 ( $< 1/10\ 000$ ),  
 tuntemattomiin (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

<b>Elinjärjestelmäluokitus (MedDRA)</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
Veri ja imukudos	Trombosytopenia		
Immuunijärjestelmä	Allerginen reaktio Ihottuma		
Hermosto	Päänsärky		
Sydän	Takykardia	Bradykardia	
Verisuonisto	Verenpaineen lasku Verisuonten laajeneminen		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hypoksia
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](http://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. Lääkehiili saattaa vähentää nimodipiinin imeytymistä, jos sitä annetaan 1–2 tunnin sisällä lääkkeen ottamisesta. 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-dihydropyridiineihin. 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. Erialaisten 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 hypoperfusoituvilla alueilla kuin terveillä alueilla. Nimodipiini vähentää merkittävästi iskeemisiä neurologisia vaurioita ja kuolleisuutta potilailta, joilla on subaraknoidaalinen verenvuoto.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Nimodipiini imeytyy oraalisien annosten jälkeen lähes täydellisesti. Nimodipiini ja sen ensimmäiset ensikierron metaboliatuotteet todetaan plasmassa 10-15 minuutin kuluttua tablettien 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  $16 \pm 8$  ng/ml ja  $31 \pm 12$  ng/ml 30 mg:n ja 60 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Plasman huippupitoisuudet ja biologinen hyötyosuus 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 (systeeminen) 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.

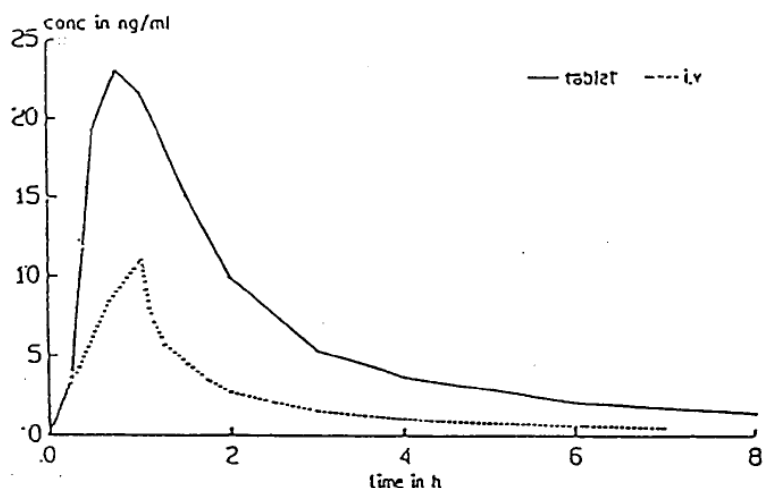
### Metabolia, eliminaatio ja erittyminen

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 inhibiatiovaikutuksia 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. Terminaalissa 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 iästä 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 Kestoaika**

Taitettavat rasiat, jotka sisältävät PP/alumiiniläpipainopakkauksia: 5 vuotta

Taitettavat rasiat, jotka sisältävät PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksia: 4 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

100 tablettia (10 x 10 tabl.), polypropyleeni/alumiini- tai polyvinyylidikloridi/alumiiniläpipainopakkaus.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Laboratoire X.O  
170 Bureaux de la Colline  
92213 Saint-Cloud Cedex  
Ranska

## **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**

30.09.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nimotop® 30 mg tablett, filmdragerad

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 30 mg nimodipin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett, filmdragerad

*Beskrivning av läkemedlet:*

Gul, rund, filmdragerad tablett. Tablettens diameter 10 mm, höjd 4,3–4,9 mm. Märkta med SK och Bayer-kors.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax och behandling av vasospasm efter subaraknoidalblödning på grund av aneurysmruptur samt därav orsakade ischemiska neurologiska bortfallssymtom.

Tabletterna har ingen användningsrestriktion.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Vid *aneurysmatisk subaraknoidalblödning* rekommenderas att man efter 5–14 dygn av behandling med Nimotop infusionsvätska (se produktresumén för Nimotop 0,2 mg/ml infusionsvätska) byter till oral behandling. För vuxna är dygnsdosen av Nimotop 30 mg tablett 6 x 2 tablett (6 x 60 mg nimodipin), dvs. 2 tablett var 4:e timme.

Hos patienter som utvecklar biverkningar ska Nimotop-dosen vid behov reduceras. Om nödvändigt ska man överväga att avsluta behandlingen helt.

*Patienter med nedsatt leverfunktion:*

Svårt nedsatt leverfunktion, särskilt levercirros, kan leda till ökad biotillgänglighet för nimodipin till följd av minskad förstapassagemetabolism och minskad clearance. Effekten och biverkningarna, t.ex. blodtrycksfall, kan då vara starkare. I dessa fall ska dosen reduceras enligt behov samtidigt som blodtrycket övervakas. Om nödvändigt ska man överväga att avsluta behandlingen helt.

Vid samtidig administrering av CYP 3A4-hämmare eller CYP 3A4-inducerare kan en dosanpassning vara nödvändig (se avsnitt 4.5).

## Administreringsätt

Vid behandling av *aneurysmatisk subaraknoidalblödning* rekommenderas att man efter 5–14 dygns behandling med Nimotop infusionsvätska fortsätter behandlingen med Nimotop tabletter i ca 7 dygns tid.

Tabletterna ska sväljas hela med vätska oavsett måltidstid. Dosintervallet ska vara minst 4 timmar. Grapefruktjuice ska undvikas (se avsnitt 4.5).

## Behandlingens längd

### PROFYLAKTISK ANVÄNDNING

#### *Aneurysmatisk subaraknoidalblödning:*

Det rekommenderas att behandling med Nimotop infusionsvätska påbörjas inom fyra dagar efter subaraknoidalblödning och att behandlingen fortsätter tills den största risken för att utveckla vasospasm gått förbi, dvs. i cirka 10–14 dygn (se produktresumén för Nimotop 0,2 mg/ml infusionsvätska).

Det rekommenderas att behandlingen med Nimotop infusionsvätska åtföljs av 7 dagars oral behandling med en dos om 6 x 60 mg per dygn, dvs. 2 tabletter ungefär var 4:e timme.

### TERAPEUTISK ANVÄNDNING

*Hos patienter som utvecklar vasospasm och ischemiska neurologiska störningar till följd av aneurysmatisk subaraknoidalblödning rekommenderas att behandling med Nimotop infusionsvätska startas så tidigt som möjligt och fortsätter i minst 5 dagar och högst 14 dagar (se produktresumén för Nimotop 0,2 mg/ml infusionsvätska).*

För vuxna rekommenderas att behandlingen med Nimotop infusionsvätska åtföljs av 7 dagars oral behandling med en dos om 6 x 60 mg nimodipin per dygn, dvs. 2 tabletter ungefär var 4:e timme.

*Pediatrika patienter:* Säkerhet och effekt av Nimotop tabletter hos patienter under 18 år har ännu inte studerats. Data saknas. Därför rekommenderas inte Nimotop tabletter vid behandling av pediatrika patienter.

## 4.3 Kontraindikationer

Nimotop tabletter får inte användas till patienter som är överkänsliga mot nimodipin eller något hjälpämne i läkemedlet.

Nimodipin ska inte ges samtidigt med rifampicin eftersom effekten av nimodipin kan försämrats signifikant vid samtidigt bruk (se avsnitt 4.5).

Oralt nimodipin ska inte användas samtidigt med antiepileptika såsom fenobarbital, fenytoin eller karbamazepin, eftersom effekten av nimodipin kan försämrats signifikant vid samtidigt bruk (se avsnitt 4.5).

## 4.4 Varningar och försiktighet

Även om behandling med nimodipin inte har visat sig orsaka ökat intrakraniellt tryck, ska försiktighet iakttas hos patienter med ökat intrakraniellt tryck eller manifest generaliserat hjärnödem.

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med hypotension (systoliskt blodtryck under 100 mm Hg).

Hos patienter med instabil *angina pectoris* eller en akut hjärtinfarkt under de föregående 4 veckorna, ska läkare jämföra behandlingens eventuella risker (t.ex. minskad koronar cirkulation och myokardischemi) med dess nytta (t.ex. förbättring av hjärnans perfusion).

Nimodipin metaboliseras genom katalys av cytokrom P450 3A4-enzymet. Läkemedel som är kända för att inducera eller hämma detta enzym kan därför påverka förstapassagemetabolismen samt clearance av nimodipin (se avsnitt 4.5 och 4.2 patienter med nedsatt leverfunktion).

Läkemedel som är kända för att hämma cytokrom P450 3A4-enzymet och som därför kan leda till högre plasmakoncentrationer av nimodipin inkluderar:

- makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin, klaritromycin och telitromycin)
- HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir)
- vissa läkemedel mot azolsvampar (t.ex. ketokonazol och itrakonazol)
- antidepressiva läkemedlen nefazodon och fluoxetin
- kinupristin/dalfopristin-antibiotika
- cimetidin
- valproinsyra.

Vid samtidig användning av nimodipin och dessa läkemedel ska blodtrycket uppföljas och dosreduktion av nimodipin övervägas om nödvändigt.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

##### **Läkemedel som har en effekt på nimodipin**

Nimodipin metaboliseras genom katalys av cytokrom P450 3A4-enzymet, som finns i tunntarmens slemhinnor och i levern. Läkemedel som är kända för att inducera eller hämma detta enzym kan därför påverka förstapassagemetabolismen samt clearance av nimodipin (se avsnitt 4.2 för patienter med nedsatt leverfunktion).

Interaktionernas omfattning och längd bör beaktas vid administrering av nimodipin tillsammans med följande läkemedel:

##### *Rifampicin*

Erfarenheter från andra kalciumhämmare tyder på att rifampicin påskyndar metabolismen av nimodipin på grund av enzyminduktion. Nimodipins effekt kan därför försämrats signifikant vid samtidig användning av rifampicin. Nimodipin ska därför inte användas samtidigt med rifampicin (se avsnitt 4.3).

##### *Antiepileptika som inducerar cytokrom P450 3A4, såsom fenobarbital, fenytoin och karbamazepin*

Fenobarbital, fenytoin och karbamazepin minskar signifikant biotillgängligheten av nimodipin efter peroral administrering. Nimodipin ska därför inte användas samtidigt med dessa antiepileptika (se avsnitt 4.3).

Om nimodipin används tillsammans med följande hämmare av cytokrom P450 3A4, ska blodtrycket kontrolleras och, om nödvändigt, dosreduktion av nimodipin övervägas (se avsnitt 4.2).

##### *Makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin, klaritromycin och telitromycin)*

Inga interaktionsstudier har utförts med nimodipin och makrolidantibiotika. Vissa makrolidantibiotika är kända för att inhibera cytokrom P450 3A4-enzymet och risken för interaktion kan inte uteslutas. Makrolidantibiotika ska därför användas med försiktighet tillsammans med nimodipin (se avsnitt 4.4).

Av makrolidantibiotika har azitromycin ingen hämmande effekt på CYP3A4-enzymet.

##### *HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir)*

Möjliga interaktioner mellan nimodipin och HIV-proteashämmare har inte studerats. Läkemedel i denna grupp har rapporterats vara potenta hämmare av cytokrom P450 3A4. En signifikant och kliniskt betydelsefull ökning av nimodipinkoncentrationen i plasma kan därför inte uteslutas när nimodipin ges samtidigt med dessa proteashämmare (se avsnitt 4.4).

#### *Azolderivat (t.ex. ketokonazol och itraconazol)*

Potentiella interaktioner mellan nimodipin och ketokonazol har inte studerats. Det är känt att azolderivat hämmar cytokrom P450 3A4 -enzymet och flera interaktioner har rapporterats med andra kalciumkanalblockerare av dihydropyridinklass. Därför kan inte en kraftig ökning av den systemiska biotillgängligheten av nimodipin på grund av en minskad förstapassagemetabolism uteslutas när nimodipin används samtidigt med azolderivat (se avsnitt 4.4).

#### *Nefazodon*

Potentiella interaktioner mellan nimodipin och nefazodon har inte studerats. Detta antidepressiva läkemedel har rapporterats vara en potent inhibitor av cytokrom P450 3A4-enzymet. Därför kan en ökning av nimodipins plasmakoncentrationer vid samtidig administrering med nefazodon inte uteslutas (se avsnitt 4.4).

#### *Fluoxetin*

Samtidig användning av nimodipin och det antidepressiva medlet fluoxetin medförde omkring 50 % högre plasmakoncentration av nimodipin. Koncentrationen av fluoxetin minskade märkbart medan dess aktiva metabolit norfluoxetin inte påverkades (se avsnitt 4.4).

#### *Antibiotikum av kinupristin/dalfopristinantagonist*

Erfarenheten med nifedipin visar också att plasmakoncentrationerna av nimodipin kan öka när nimodipin ges i kombination med kinupristin/dalfopristin (se avsnitt 4.4).

#### *Cimetidin*

Nimodipins plasmakoncentrationer kan öka när H<sub>2</sub>-antagonister ges samtidigt med cimetidin (se avsnitt 4.4).

#### *Valproinsyra*

Plasmakoncentrationerna av nimodipin kan öka vid samtidig administrering av antiepileptikumet valproinsyra (se avsnitt 4.4).

### **Andra interaktioner**

#### *Nortriptylin*

Samtidig användning av antidepressiva läkemedlet nortriptylin och nimodipin ledde till en liten sänkning av nimodipinkoncentrationerna i plasma medan koncentrationen av nortriptylin inte påverkades.

### **Nimodipins effekter på andra läkemedel**

#### *Blodtryckssänkande medel*

Nimodipin kan förstärka den blodtryckssänkande effekten vid samtidig behandling med antihypertensiva läkemedel såsom:

- diuretika
- betablockerare
- ACE-hämmare
- angiotensinreceptorblockare (AT<sub>1</sub>)
- andra kalciumantagonister
- alfablockerare
- alfametyldopa
- även med PDE5-hämmare som används i behandling av erektil dysfunktion och pulmonell hypertoni.

Om samtidig användning ändå är nödvändig ska patienten uppföljas noggrant.

#### *Zidovudin*

I en studie på apa resulterade samtidig administrering av HIV-läkemedlet zidovudin (i.v.) och nimodipin bolus (i.v.), i betydligt högre AUC för zidovudin, medan distributionsvolymen och clearance för zidovudin reducerades betydligt.

## Interaktioner med mat

### *Grapefruktjuice*

Grapefruktjuice hämmar cytokrom P540 3A4-enzymet. Administrering av kalciumantagonister av dihydropyridintyp tillsammans med grapefruktjuice leder därmed till ökade plasmakoncentrationer av nimodipin och fördröjd elimination.

Den blodtryckssänkande effekten kan därför vara större. Efter intag av grapefruktjuice kan denna effekt pågå i minst fyra dagar. Grapefrukt eller grapefruktjuice ska därför inte tas under behandling med nimodipin (se avsnitt 4.2).

### Läkemedel som nimodipin enligt studier inte har interaktioner med:

Samtidig användning av nimodipin och haloperidol hos patienter som behandlats med haloperidol under lång tid resulterade inte i läkemedelsinteraktioner.

Samtidig oral administrering av nimodipin och diazepam, digoxin, glibenklamid, indometacin, ranitidin eller warfarin resulterade inte i läkemedelsinteraktioner.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### *Graviditet:*

Det finns inte tillräcklig mängd data av nimodipin på gravida kvinnor. Om nimodipin måste ges under graviditet ska en noggrann risk-nyttabedömning av behandlingen göras.

### *Amning:*

Nimodipin och dess metaboliter har visats förekomma i bröstmjölk vid samma koncentrationer som i moderns plasma. Mödrar ska inte amma sitt barn när de tar detta läkemedel.

### *Fertilitet:*

I enstaka fall av in vitro-fertilisering har kalciumantagonister sammankopplats med reversibla biokemiska förändringar i spermatozoernas huvud. Relevansen av fenomenet vid korttidsbehandling är okänd.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Nimodipin kan orsaka biverkningar (såsom yrsel vid hypotension, se 4.8). Detta kan försämra prestationsförmågan i trafiken och i andra uppgifter.

## 4.8 Biverkningar

Biverkningarna av nimodipin är listade nedan efter frekvens. Biverkningarna har observerats i kliniska studier där nimodipin använts för behandling av akut subaraknoidalblödning (placebokontrollerade studier: nimodipin N = 703, placebo N = 692, okontrollerade studier: nimodipin N = 2 496).

Frekvenserna definieras enligt nedan:

mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ),

vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),

mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ),

sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ),

mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ),

ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

---

Klassificering enligt organsystem (MedDRA)	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
--	----------------	-----------	---------------------

---

Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni		
Immunsystemet	Allergiska reaktioner Hudutslag		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk		
Hjärtat	Takykardi	Bradykardi	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Hypoxi
Blodkärl	Blodtrycksfall Vasodilatation		
Magtarmkanalen	Illamående	Tarmblockering	
Lever och gallvägar		Övergående förhöjning av leverenzymmer	

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

#### *Symtom:*

Vid akut överdosering kan symtomen vara häftigt blodtrycksfall, takykardi eller bradykardi samt gastrointestinala besvär och illamående.

#### *Behandling:*

Efter akut överdosering ska administreringen av nimodipin omedelbart avbrytas. Akut behandling avgörs av symtomen. Aktivt kol kan minska absorptionen av nimodipin om det ges inom en eller två timmar efter intag. Om blodtrycket sjunker kraftigt kan dopamin eller noradrenalin administreras intravenöst. Då det inte finns någon känd specifik antidot för nimodipin, ska ytterligare behandling vara symtomatisk.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp, ATC-kod: C08CA06

Nimodipin är en kalciumantagonist som tillhör gruppen 1,4-dihydropyridiner. Kontraktion av glatta muskelceller är beroende av kalciumjoner som under depolarisering kommer in i cellen som långsamma jonflöden genom cellmembranet. Nimodipin hämmar flödet av kalciumjoner in i cellerna och hämmar därmed kontraktion av blodkärlens glatta muskulatur. I djurstudier har nimodipin haft större effekt på

cerebrala artärer än på andra artärer i kroppen. Nimodipin passerar blod-hjärnbarriären, eftersom det är en mycket lipofil förening.

Nimodipin uppvisar specifikt en antivasokonstriktiv och antiischemisk effekt på hjärnan. Vasokonstriktion orsakad *in vitro* av olika vasoaktiva föreningar (t.ex. serotonin, prostaglandiner och histamin) eller blod och/eller blodnedbrytningsprodukter kan hämmas med nimodipin. Nimodipin har också neurofarmakologiska och psykofarmakologiska effekter.

Studier på patienter med akuta cerebrovaskulära störningar har visat att nimodipin utvidgar cerebrovaskulära blodkärl och förbättrar cerebrovaskulär cirkulation. Förbättringen av perfusionen är oftast större i tidigare skadade eller hypoperfuserbara områden än i friska områden. Nimodipin minskar signifikant ischemiska, neurologiska skador och dödlighet hos patienter med subaraknoidalblödning.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Efter oral administrering absorberas nimodipin nästan fullständigt. Nimodipin och dess förstapassagemetaboliter observeras i plasma 10–15 minuter efter att tabletten tagits. Hos äldre personer är maximal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) efter flera doser (3 x 30 mg/dygn) 7,3–43,2 ng/ml och motsvarande  $t_{max}$ -värden 0,6–1,6 timmar. Hos unga personer är maximala plasmakoncentrationer i genomsnitt  $16 \pm 8$  ng/ml och  $31 \pm 12$  ng/ml efter en engångsdos om 30 mg respektive 60 mg. Maximala plasmakoncentrationer och biotillgänglighet ökar dosproportionellt upp till den högsta testade dosen (90 mg).

Vid användning av 0,03 mg/kg/timme för kontinuerlig infusion uppnås en genomsnittlig koncentration vid steady state på 17,6–26,6 ng/ml i plasma. Efter en intravenös bolusdos sker sänkning av nimodipins plasmakoncentrationer tvåfasigt med halveringstider på 5–10 minuter och ca 60 minuter. Distributionsvolymen för intravenös dos ( $V_{ss}$ , tvåkompartmentsmodell) är beräknad att vara 0,9–1,6 l/kg kroppsvikt. Total clearance (systemisk) är 0,6–1,9 l/h/kg.

### Proteinbindning och distribution

97–99 % av nimodipin är bundet till plasmaproteiner. Djurstudier har visat att [ $^{14}C$ ]-märkt nimodipin passerar placenta. Liknande distribution är sannolik även hos människor, även om experimentella data saknas. Hos råttor utsöndras nimodipin och/eller dess metaboliter i mjölk i högre koncentrationer än i moderns plasma. Koncentrationen av nimodipin i bröstmjölk hos människa är i samma storleksordning som plasmakoncentrationen.

I cerebrospinalvätska är koncentrationen av nimodipin efter oral och intravenös dos ca 0,5 % av den som mätts i plasma. Detta motsvarar ungefär den fria andelen i plasma.

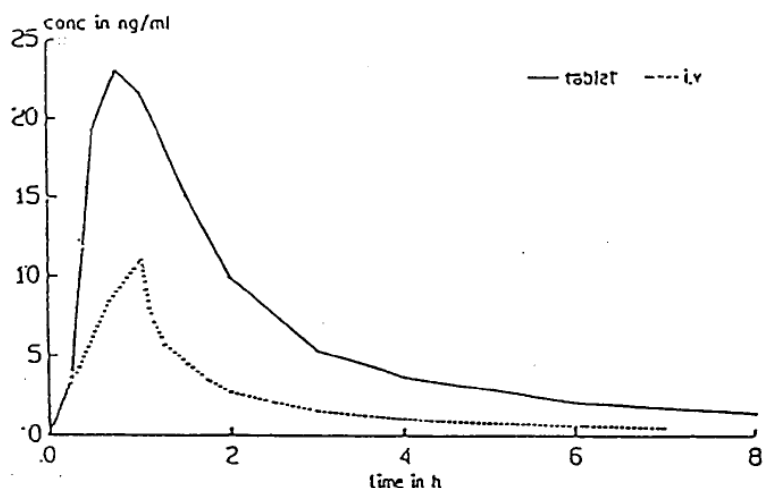
### Metabolism, elimination och utsöndring

Nimodipin elimineras genom metabolism katalyserad av cytokrom P450 3A4-enzymet. Huvudmekanismen är dehydrogenering av dihydropyridinringen och oxidativ O-demetylering. Oxidativ klyvning av esterkedjan, hydroxylering av 2- och 6-metylgrupper och glukuronidering genom konjugeringsreaktion är också viktiga metaboliska rutter. De tre huvudmetaboliter som förekommer i plasma har antingen ingen eller endast en terapeutiskt obetydlig mängd återstående aktivitet.

Det finns inga kända effekter av hepatisk induktion eller inhibering. Hos människa utsöndras ca 50 % av metaboliterna via njurarna och 30 % via tarmen.

Eliminering uppvisar linjär kinetik. Halveringstiden för nimodipin är 1,1–1,7 timmar. Den terminala halveringstiden (5–10 timmar) är inte relevant när man definierar dosintervallet.





Genomsnittliga plasmakoncentrationer av nimodipin efter en oral tablett dos på 30 mg och efter en 1 timmes intravenös infusion av 0,015 mg/kg (n = 24 äldre frivilliga).

#### Biotillgänglighet:

Den absoluta biotillgängligheten av nimodipin är 5–15 % på grund av kraftig förstapassagemetabolism (85–95 %).

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende toxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet samt fertilitet hos honor och hanar vid exponering och upprepad exponering visade inte några särskilda risker för människa. Hos dräktiga råttor resulterade doser från 30 mg/kg/dygn och uppåt i hämmad fostertillväxt och reducerad fostervikt. Vid en dos på 100 mg/kg/dygn förekom fosterdödighet. Inga tecken på teratogenicitet observerades. Inga fostertoxicitet eller teratogenicitet sågs hos kaniner vid doser på 10 mg/kg/dygn. I en peri-postnatal studie av råttor observerades dödlighet och försenad fysisk utveckling vid doser från 10 mg/kg/dygn och uppåt.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Povidon 25, mikrokristallin cellulosa, majsstärkelse, krospovidon, magnesiumstearat, hypromellos, makrogol 4000, titandioxid (E 171), gul järnoxid (E 172).

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

Förpackningar innehållande blisterförpackningar av PP/aluminiumfolie: 5 år

Förpackningar innehållande blisterförpackningar av PVC/PVDC/aluminiumfolie: 4 år

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

100 tabletter (10 x 10 tabl.), blister av polypropen/aluminium eller polyvinylklorid/aluminium.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktions**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Laboratoire X.O  
170 Bureaux de la Colline  
92213 Saint-Cloud Cedex  
Frankrike

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

9470

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

23.4.1987 / 27.6.1995 / 1.3.2000 / 9.11.2004 /15.4.2008

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

30.09.2024