

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΒΑΣΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ NIMOTOP TABS

### 1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Nimotop®

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο περιέχει 30mg nimodipine.

### 3.ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Χορήγηση από το στόμα, μετά τη θεραπευτική αντιμετώπιση με διάλυμα Nimotop για ενδοφλέβια έγχυση, για τη πρόληψη και τη θεραπεία ισχαιμικών νευρολογικών διαταραχών, που εμφανίζονται ύστερα από εγκεφαλικό αγγειόσπασμο, επακόλουθο μιας υπαραχνοειδούς αιμορραγίας ανευρυσματικής προέλευσης.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### 4.2.1 Δοσολογία

Αν δεν ορίσει αλλιώς ο γιατρός, αφού προηγηθεί χορήγηση διαλύματος Nimotop για έγχυση επί 5-14 ημέρες, συνίσταται για άλλες 7 περίπου ημέρες ημερήσια δόση 6 x 2 επικαλυμμένα δισκία Nimotop (6 x 60mg nimodipine) ανά 4 ωρο.

Σε ασθενείς που εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες, η δόση θα πρέπει να μειώνεται ή η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

##### Ηπατική δυσλειτουργία

Σοβαρού βαθμού ηπατική δυσλειτουργία, ιδιαίτερα η κίρρωση του ήπατος, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα της nimodipine λόγω ελάττωσης της ικανότητας πρώτης διόδου και ελάττωσης της μεταβολικής κάθαρσης. Οι επιδράσεις και οι ανεπιθύμητες ενέργειες, π.χ. η πτώση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να είναι πιο εκσεσημασμένες σε αυτούς τους ασθενείς.

##### Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης <20ml/min) η ανάγκη για τη θεραπεία θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά και να διενεργούνται τακτικά έλεγχοι παρακολούθησης .

Στις περιπτώσεις αυτές η δόση πρέπει να μειωθεί, όπως ενδείκνυται ανάλογα με την αρτηριακή πίεση. Εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να εξετασθεί η διακοπή της θεραπείας.

#### 4.2.2 Τρόπος χορήγησης

Τα επικαλυμμένα δισκία Nimotorp καταπίνονται γενικά ολόκληρα με λίγο υγρό ανεξάρτητα από τα γεύματα.

Το μεσοδιάστημα των διαδοχικών δόσεων δεν πρέπει να είναι λιγότερο από 4 ώρες.

Ο χυμός grapefruit θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. *Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα & άλλες μορφές αλληλεπίδρασης*).

Με συγχορήγηση αναστολέων του CYP3A4 ή επαγωγείς του CYP 3A4 μπορεί να είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης (βλ. *Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα & άλλες μορφές αλληλεπίδρασης*).

#### **4.3 Αντενδείξεις**

Τα επικαλυμμένα δισκία Nimotorp δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις υπερευαισθησίας στη nimodipine ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Η νιμοδιπίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς κατά τη διάρκεια ή εντός μηνός από ένα επεισόδιο ασταθούς στηθάγχης ή έμφραγμα του μυοκαρδίου,

Το Nimotorp δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού ηπατική ανεπάρκεια (π.χ. κίρρωση του ήπατος).

Η χρήση της nimodipine σε συνδυασμό με ριφαμπικίνη αντενδείκνυται μιας και η αποτελεσματικότητα των δισκίων nimodipine θα μπορούσε να μειωθεί σημαντικά όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με ριφαμπικίνη (βλ. βλ. *Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα & άλλες μορφές αλληλεπίδρασης*).

Η ταυτόχρονη χρήση από του στόματος nimodipine και των αντιεπιληπτικών φαρμάκων φαινοβαρβιτόλης, φαινυτοίνης ή καρβαμαζεπίνης αντενδείκνυται μιας και η αποτελεσματικότητα των δισκίων nimodipine θα μπορούσε να μειωθεί σημαντικά (βλ. *Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα & άλλες μορφές αλληλεπίδρασης*).

#### **4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις & προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή υπόταση (συστολική πίεση < 90mmHg), καθώς και σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική και νεφρική λειτουργία.

Τα επικαλυμμένα δισκία Nimotorp πρέπει να χρησιμοποιούνται με μεγάλη προσοχή σε ασθενείς με γενικευμένο εγκεφαλικό οίδημα ή σημαντικά αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση.

Η nimodipine μεταβολίζεται μέσω του συστήματος του κυτοχρώματος P450 3A4. Επομένως τα φάρμακα που είναι γνωστό ότι είτε αναστέλουν είτε επάγουν αυτό το ενζυμικό σύστημα μπορεί να επηρεάσουν την πρώτη δίοδο ή την κάθαρση της Nimodipine (βλ. *Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης*).

Φάρμακα, που είναι γνωστοί αναστολείς του συστήματος του κυτοχρώματος P450 3A4 και επομένως μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένες συγκεντρώσεις της nimodipine στο πλάσμα είναι π.χ.:

- Μακρολίδια αντιβιοτικά (π.χ. ερυθρομυκίνη)
- Αναστολείς της HIV πρωτεάσης (π.χ. ritonavir)
- Αντιμυκητιασικές αζόλες (π.χ. κετοконаζόλη)

- Τα αντικαταθλιπτικά νεφαζοδόνη και φλουοξετίνη
- Quinipristin/ dalfopristin
- Σιμετιδίνη
- Βαλπροϊκό οξύ

Μετά από συγχορήγηση αυτών των φαρμάκων, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να ελέγχεται και εάν είναι απαραίτητο, μια μείωση στη δόση της Nimodipine θα πρέπει να ληφθεί υπόψη.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Επιδράσεις της Nimodipine σε άλλα φάρμακα:

##### Αντιυπερτασικά φάρμακα

Σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης το Nimotop μπορεί να ενισχύσει την αντιυπερτασική δράση της ταυτόχρονης αγωγής. Τέτοια φάρμακα είναι π.χ. τα διουρητικά, β- αναστολείς, αναστολείς MAO, α-1 ανταγωνιστές, άλλοι ανταγωνιστές ασβεστίου, α-αδρενεργικοί αποκλειστές, αναστολείς PDE 5, α-methyl dopa.

Εάν, ένας συνδυασμός τέτοιου τύπου αποδειχθεί αναπόφευκτος, ιδιαίτερα προσεκτική παρακολούθηση του ασθενή είναι απαραίτητη.

##### Zidovudine

Σε μια μελέτη με πιθανούς η ταυτόχρονη χορήγηση του φαρμάκου αντι- HIV zidovudine i.v. και της nimodipine bolus i.v. είχε σαν αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση της AUC, ενώ ο όγκος διανομής και η κάθαρση ήταν σημαντικά μειωμένα.

##### Φάρμακα που επηρεάζουν τη nimodipine:

Η nimodipine μεταβολίζεται μέσω του κυτοχρώματος του συστήματος P450 3A4 το οποίο βρίσκεται τόσο στην εντερική μεμβράνη όσο και στο ήπαρ. Επομένως φάρμακα που είναι γνωστό ότι είτε αναστέλουν ή επάγουν αυτό το ενζυμικό σύστημα μπορεί να επηρεάσουν την πρώτη δίοδο ή την κάθαρση της nimodipine.

Η έκταση καθώς και η διάρκεια των αλληλεπιδράσεων θα πρέπει να ληφθεί υπόψη όταν η Nimodipine χορηγείται ταυτόχρονα με τα παρακάτω φάρμακα:

##### Ριφαμπικίνη

Από την εμπειρία με άλλους ανταγωνιστές ασβεστίου, πρέπει να αναμένεται ότι η ριφαμπικίνη επιταχύνει το μεταβολισμό της nimodipine λόγω ενζυμικής επαγωγής.

Επομένως η αποτελεσματικότητα της nimodipine θα μπορούσε να μειωθεί σημαντικά όταν χορηγείται ταυτόχρονα με ριφαμπικίνη. Επομένως η χρήση της nimodipine σε συνδυασμό με ριφαμπικίνη αντενδείκνυται (βλ. Αντενδείξεις).

##### Αντιεπιληπτικά φάρμακα που επάγουν το κυτόχρωμα του συστήματος P450 3A4, όπως η φαινοβαρβιτόλη, φαινυτοΐνη ή καρβαμαζεπίνη:

Προηγούμενη χρόνια χορήγηση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων φαινοβαρβιτόλη, φαινυτοΐνη ή καρβαμαζεπίνη, μειώμενη σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα της απο του στόματος χορηγούμενης Nimodipine. Επομένως η ταυτόχρονη χορήγηση από του στόματος nimodipine και αυτών των αντιεπιληπτικών φαρμάκων αντενδείκνυται (βλ. Αντενδείξεις).

Μετά από συγχορήγηση με τους ακόλουθους αναστολείς του συστήματος του κυτοχρώματος P450 3A4, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται, και εάν είναι απαραίτητο θα πρέπει να ληφθεί υπόψη μια προσαρμογή της δόσης της nimodipine (βλ. Δοσολογία και Τρόπος χορήγησης)

#### Μακρολίδια αντιβιοτικά (π.χ. ερυθρομυκίνη)

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης ανάμεσα στη nimodipine και σε μακρολίδια αντιβιοτικά. Κάποια μακρολίδια αντιβιοτικά είναι γνωστό ότι αναστέλουν το σύστημα του κυτοχρώματος P450 3A4 και το δυνητικό αλληλεπίδρασης των φαρμάκων δεν μπορεί να αποκλειστεί σε αυτό το στάδιο.

Επομένως, τα μακρολίδια αντιβιοτικά δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τη Nimodipine (βλ. *Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση*).

Η αζιθρομυκίνη, αν και δομικά συγγενεύει με την τάξη των μακρολιδίων αντιβιοτικών στερείται αναστολής από το CYP 3A4.

#### Αναστολείς της anti- HIV πρωτεάσης (π.χ. ritonavir)

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες για τη διερεύνηση του δυνητικού αλληλεπίδρασης ανάμεσα στη nimodipine και τους αναστολείς της anti-HIV πρωτεάσης. Φάρμακα αυτής της τάξης έχουν αναφερθεί να είναι ισχυροί αναστολείς του συστήματος του κυτοχρώματος P450 3A4. Επομένως, το δυνητικό μιας σημαντικής και κλινικά σχετικής αύξησης στις συγκεντρώσεις πλάσματος της nimodipine με αυτούς τους αναστολείς της πρωτεάσης δεν μπορεί να αποκλεισθεί (βλ. *Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση*).

#### Αντιμυκητιασικές αζόλες (π.χ. κετοконаζόλη)

Δεν έχει διεξαχθεί επίσημη μελέτη αλληλεπίδρασης για τη διερεύνηση του δυνητικού αλληλεπίδρασης ανάμεσα στη nimodipine και την κετοконаζόλη. Οι αντικυκητιασικές αζόλες είναι γνωστό ότι αναστέλουν το σύστημα του κυτοχρώματος P450 3A4 και έχουν αναφερθεί ποικίλες αλληλεπιδράσεις με άλλους ανταγωνιστές ασβεστίου της διυδροπυριδίνης. Επομένως, όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με από του στόματος nimodipine, μια σημαντική αύξηση στον μεταβολισμό πρώτης διόδου δε μπορεί να αποκλειθεί. (βλ. *Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση*).

#### Νεφαζοδόνη

Δεν έχει διεξαχθεί επίσημη μελέτη αλληλεπίδρασης για τη διερεύνηση του δυνητικού αλληλεπίδρασης ανάμεσα στη nimodipine και τη νεφαζοδόνη. Αυτό το αντικαταθλιπτικό φάρμακο έχει αναφερθεί να είναι ισχυρός αναστολέας του κυτοχρώματος P450 3A4. Επομένως, το δυνητικό για μια αύξηση στις συγκεντρώσεις πλάσματος της nimodipine μετά από συγχορήγηση με νεφαζοδόνη δε μπορεί να αποκλεισθεί (βλ. *Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση*).

#### Fluoxetine

Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, ταυτόχρονη χορήγηση της nimodipine με το αντικαταθλιπτικό fluoxetine οδήγησε σε περίπου 50% υψηλότερες συγκεντρώσεις nimodipine στο πλάσμα. Η έκθεση στη fluoxetine μειώθηκε σημαντικά, ενώ ο ενεργός μεταβολίτης norfluoxetine δεν επηρεάστηκε.

#### Quinipristin/ Dalfopristin

Με βάση την εμπειρία με τον ανταγωνιστή ασβεστίου νιφεδιπίνη, η συγχορήγηση με quinipristin/ dalfopristin μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις της nimodipine στο πλάσμα (βλ. *Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση*).

#### Σιμετιδίνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση του H<sub>2</sub> ανταγωνιστή σιμετιδίνη μπορεί να οδηγήσει σε μια αύξηση στη συγκέντρωση nimodipine στο πλάσμα (βλ. *Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση*).

#### Βαλπροϊκό οξύ

Η ταυτόχρονη χορήγηση του αντισπασμωδικού βαλπροϊκού οξέος μπορεί να οδηγήσει σε μια αύξηση στη συγκέντρωση nimodipine στο πλάσμα (βλ. *Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση*).

Περαιτέρω αλληλεπιδράσεις φαρμάκων:Nortryptiline

Σε σταθεροποιημένη κατάσταση η ταυτόχρονη χορήγηση της nimodipine και της nortryptiline οδήγησε σε μια μικρή μείωση στην έκθεση της nimodipine με ανεπηρέαστες τις συγκεντρώσεις πλάσματος της nortryptiline.

Επιδράσεις της nimodipine σε άλλα φάρμακα:Φάρμακα που μειώνουν την αρτηριακή πίεση

Η nimodipine μπορεί να αυξήσει την επίδραση της μείωσης της αρτηριακής πίεσης με την ταυτόχρονη χρήση αντιυπερτασικών, όπως τα:

- διουρητικά
- β- αναστολείς
- αναστολείς MEA
- A-1 ανταγωνιστές
- άλλοι ανταγωνιστές ασβεστίου
- α- αδρενεργικοί αποκλειστές
- αναστολείς της φωσφοδιαστεράσης τύπου 5
- α- methylDopa

Εντούτοις, εάν ένας τέτοιος συνδυασμός κριθεί απόλυτα απαραίτητος ,ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται με ιδιαίτερη προσοχή.

Zidovudine

Σε μία μελέτη σε πιθήκους, ταυτόχρονη χορήγηση του αντι- HIV φαρμάκου zidovudine i.v. και nimodipine ενδοφλέβια δόση έναρξης (bolus) επέφερε μια σημαντική αύξηση στις συγκεντρώσεις πλάσματος (AUC) του zidovudine, ενώ ο όγκος κατανομής και η κάθαρση μειώθηκαν σημαντικά.

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκου- φαγητού:Χυμός grapefruit

Ο χυμός grapefruit αναστέλει το σύστημα του κυτοχρώματος P 450 3A4. Επομένως χορήγηση των διϋδροπυριδινικών ανασταγωνιστών ασβεστίου μαζί με χυμό grapefruit, έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος και παρατεταμένη δράση της nimodipine λόγω μειωμένου μεταβολισμού πρώτης διόδου ή μειωμένη κάθαρση.

Ως αποτέλεσμα, η επίδραση στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να αυξηθεί. Μετά από λήψη χυμού grapefruit αυτή η επίδραση μπορεί να διαρκέσει τουλάχιστον 4 ημέρες μετά την τελευταία λήψη του χυμού grapefruit.

Επομένως λήψη grapefruit/ χυμού grapefruit πρέπει να αποφεύγεται ενώ λαμβάνεται nimodipine (βλ. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

Αλληλεπιδράσεις που φάνηκε να μην υπάρχουν:Αλοπεριδόλη

Η ταυτόχρονη χορήγηση, σε σταθεροποιημένη κατάσταση, nimodipine σε ασθενείς σε εξατομικευμένη μακρόχρονη θεραπεία με αλοπεριδόλη, δεν έδειξε κάποια δυνατότητα αλληλεπίδρασης.

Ταυτόχρονη χορήγηση από του στόματος nimodipine και diazepam, digoxin, glibenclamide, indomethacin, ranitidine και warfarin δεν έδειξε κάποια δυνατότητα αλληλεπίδρασης.

#### 4.6 Κύηση και γαλουχία

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες. Επομένως εάν η nimodipine πρόκειται να χορηγηθεί κατά την κύηση, τα οφέλη και οι πιθανοί κίνδυνοι πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά σύμφωνα με τη σοβαρότητα και την κλινική εικόνα.

##### Γαλουχία

Η nimodipine και οι μεταβολίτες της έχουν δείξει ότι εφαρμόζονται στο ανθρώπινο γάλα σε συγκεντρώσεις παρομοίου μεγέθους όσο οι αντίστοιχες συγκεντρώσεις πλάσματος της μητέρας. Συστήνεται οι θηλάζουσες μητέρες να μην θηλάζουν τα μωρά τους όταν λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

##### In- vitro γονιμοποίηση

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις in-vitro γονιμοποίησης, ανταγωνιστές ασβεστίου έχουν συσχετισθεί με αναστρέψιμες βιοχημικές αλλαγές στο τμήμα της κεφαλής των σπερματοζωαρίων, το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα επηρεασμένη λειτουργία του σπέρματος.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων μπορεί κατ' αρχάς να επηρεασθεί λόγω πιθανής εμφάνισης ζάλης.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

<b>Κλινική περιγραφή</b>	<b>Συχνές ≥1% έως &lt;10%</b>	<b>Όχι συχνές ≥0.1% έως &lt;1%</b>	<b>Σπάνιες ≥0.01% έως &lt;0.1%</b>	<b>Πολύ σπάνιες &lt;0.01%</b>
<b><u>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</u></b>				
Μεταβολές στον αριθμό των κυττάρων του αίματος		θρομβοκυτοπενία		
<b><u>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</u></b>				
Οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας		Αλλεργική αντίδραση Εξάνθημα		
<b><u>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</u></b>				
Μη συγκεκριμένα αγγειοεγκεφαλικά συμπτώματα		Κεφαλαλγία		
<b><u>Καρδιακές διαταραχές</u></b>				
Μη συγκεκριμένες αρρυθμίες		Ταχυκαρδία	Βραδυκαρδία	
<b><u>Αγγειακές διαταραχές</u></b>				
Μη συγκεκριμένα καρδιαγγειακά συμπτώματα		Υπόταση Αγγειοδιαστολή		
<b><u>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</u></b>				
Γαστρεντερικά συμπτώματα		Ναυτία	Ειλεός	
<b><u>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</u></b>				
Ήπιες έως μέτριες ηπατικές αντιδράσεις			Παροδική αύξηση στα ηπατικά ένζυμα	

#### 4.9 Υπερδοσολογία

### Συμπτώματα

Επί οξείας υπερδοσολογίας πρέπει να αναμένονται συμπτώματα όπως έντονη πτώση πίεσης, ταχυκαρδία ή βραδυκαρδία, γαστρεντερικές διαταραχές και ναυτία.

### Αντιμετώπιση

Στην περιπτώση οξείας υπερδοσολογίας η θεραπευτική αγωγή με nimodipine πρέπει να διακόπτεται αμέσως. Τα επείγοντα μέτρα θα πρέπει να κατευθύνονται απο τα συμπτώματα. Ως ένα επείγον μέτρο θεραπείας θα πρέπει να θεωρηθεί η πλύση στομάχου με τη πρόσθεση ξυλάνθρακα. Αν υπάρξει εξεσιμασμένη πτώση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να χορηγηθούν ενδοφλεβίως ντοπαμίμη ή νορανδρελίνη. Καθώς δεν υπάρχει κάποιο ειδικό αντίδοτο, ο ακόλουθος της θεραπείας για άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να στοχεύει στα περισσότερα σημαντικά συμπτώματα.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**Κωδικός – ATC: C08 CA06**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες**

Η nimodipine είναι ένας ανταγωνιστής ασβεστίου που ανήκει στην ομάδα των 1,4- διϋδροπυριδινών. Οι διαδικασίες συστολής των κυττάρων του λείου μυϊκού ιστού εξαρτώνται από τα ιόντα ασβεστίου, τα οποία εισέρχονται στα κύτταρα αυτά κατά τις αποφορτίσεις ως βραχεία διαμεμβρανικά ιονικά ρεύματα. Η nimodipine αναστέλει τη μεταφορά των ιόντων ασβεστίου σε αυτά τα κύτταρα και συνεπώς αναστέλει τις συσπάσεις του αγγειακού λείου μυϊκού ιστού. Σε πειράματα σε ζώα, η nimodipine είχε μια μεγαλύτερη επίδραση στις εγκεφαλικές αρτηρίες από ότι σε αρτηρίες αλλού στο σώμα. Επειδή ίσως είναι πολύ λιπόφιλη, διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Έχουν εντοπιστεί συγκεντρώσεις της nimodipine τόσο υψηλές όσο 12,5 ng/ml στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό των ασθενών με υπαραχνοειδή αιμορραγία που θεραπεύονται με nimodipine.

Η nimodipine έχει μία κατά προτίμηση εγκεφαλική αγγειοδιασταλτική και αντισπασμική δράση. Η αγγειοσύσπασση που προκαλείται από διάφορες αγγειοδραστικές ουσίες (π.χ. σεροτονίνη, προσταγλαδίνες, ή ισταμίνη) ή από αίμα ή προϊόντα διασπάσεως του αίματος, μπορούν να προληφθούν ή να εξαιρεθούν με τη χρήση nimodipine. Επιπλέον η nimodipine έχει νευροφαρμακολογικές και ψυχοφαρμακολογικές ιδιότητες.

Σύμφωνα με έρευνες σε ασθενείς, που υπέφεραν από οξείες διαταραχές της εγκεφαλικής κυκλοφορίας η nimodipine έδειξε ότι διαστέλλει τα αιμοφόρα αγγεία του εγκεφάλου και αυξάνει την εγκεφαλική κυκλοφορία. Η αύξηση της διάχυσης είναι κατά κανόνα μεγαλύτερη στις προηγούμενες πάσχουσες και υποαιματούμενες περιοχές του εγκεφάλου συγκριτικά με τις υγιείς. Η ισχαιμική νευρολογική βλάβη σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία και ο ρυθμός θνησιμότητας μειώνονται σημαντικά με τη χρήση της nimodipine.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Η από του στόματος χορηγούμενη δραστική ουσία, η nimodipine, απορροφάται σχεδόν πλήρως. Η αναλλοίωτη δραστική ουσία και οι αρχικοί “πρώτης διόδου” οι μεταβολίτες της εντοπίζονται στο πλάσμα ήδη 10-15 λεπτά μετά τη λήψη του δισκίου. Μετά από πολλαπλές δόσεις χορηγούμενες από το στόμα (3 x 30mg/ημέρα), η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) είναι 7.3-43.2 ng/ml σε ηλικιωμένους και επιτυγχάνεται μετά από 0.6-1.6 ώρες ( $t_{max}$ ). Εφάπαξ δόσεις 30mg και 60 mg σε νεαρά άτομα έχει ως αποτέλεσμα μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα  $16 \pm 8$  ng/l και  $31 \pm 12$  ng/l αντίστοιχα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και η περιοχή κάτω από την καμπύλη αυξάνουν αναλογικά τη δόση έως και την υψηλότερη υπο έλεγχο δόση (90mg).

Μετά από συνεχή έγχυση 0.03mg/kg/ώρα, επιτυγχάνονται μέσες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση 17.6-26.6 ng/ml. Μετά από ενδοφλέβιες ενέσεις έναρξης (bolus) οι συγκεντρώσεις πλάσματος της nimodipine μειώνονται διφασικά με χρόνους ημίσειας ζωής 5-10 λεπτά και 60 λεπτά. Ο όγκος κατανομής (2-χωρο μοντέλο) για ενδοφλέβια χορήγηση υπολογίζεται σε 0.9-1.6 l/kg βάρους σώματος. Η ολική (συστηματική) κάθαρση είναι 0.6-1.9l/h/kg.

### Πρωτεϊνική Δέσμευση και κατανομή

Η nimodipine δεσμεύεται κατά 97-99% από τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Σε μελέτες σε πειραματόζωα, ραδιενέργεια από [ $^{14}C$ ] nimodipine διαπέρασε το φράγμα του πλακούντα. Παρόμοια κατανομή είναι πιθανή για τους ανθρώπους παρότι δεν υπάρχουν πειραματικά στοιχεία σ' αυτόν τον τομέα. Η nimodipine και/ή οι μεταβολίτες της έχειδειχθεί ότι εμφανίζονται στο γάλα των αρουραίων σε συγκεντρώσεις πολύ υψηλότερες από ότι στο μητρικό γάλα. Οι συγκεντρώσεις του μητρικού φαρμάκου που προσδιορίστηκαν στο ανθρώπινο γάλα ήταν ανάλογες των αντίστοιχων συγκεντρώσεων πλάσματος στην μητέρα.

Μετά τη χορήγηση από του στόματος και ενδοφλέβια η nimodipine μπορεί να ανιχνευθεί στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε συγκεντρώσεις περίπου 0.5% των μετρούμενων συγκεντρώσεων του πλάσματος. Αυτές αντιστοιχούν περίπου με τις ελεύθερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

### Μεταβολισμός, απομάκρυνση και αποβολή

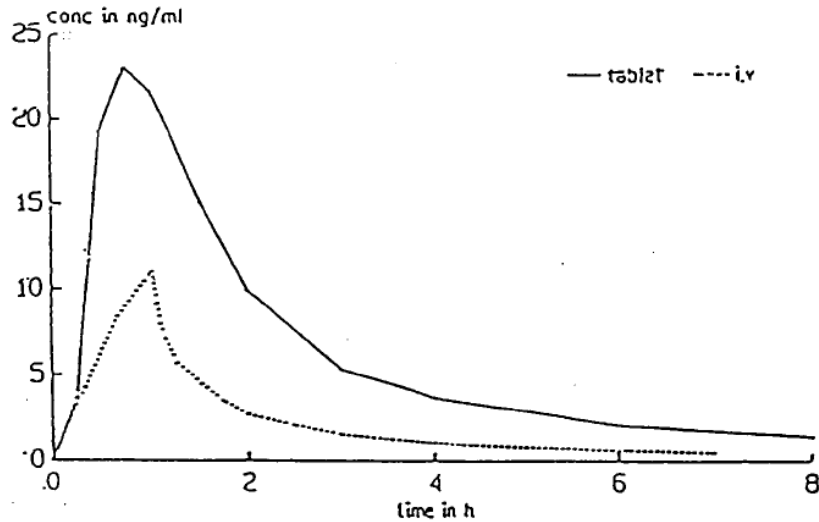
Η nimodipine απομακρύνεται με μεταβολισμό μέσω του συστήματος του κυτοχρώματος P 450 3A4, κυρίως με αφυδρογόνωση του διυδροπυρινιδικού δακτυλίου και οξειδωτική ο- απομεθυλίωση του εστέρος. Η οξειδωτική εστερική διάσπαση, η αφυδρογόνωση των 2-6 μεθυλομάδων και η σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ, είναι τα επόμενα σημαντικά μεταβολικά βήματα. Οι 3 κύριοι μεταβολίτες που βρίσκονται στο πλάσμα δείχνουν καμία ή μόνο ασήμαντη θεραπευτική υπολειπόμενη δραστηριότητα.

Επίδραση στα ηπατικά ένζυμα δια επαγωγής ή αναστολής δεν είναι γνωστή. Στον άνθρωπο οι μεταβολίτες αποβάλλονται περίπου κατά 50% δια των νεφρών και κατά 30% δια της χολής.

Η κινητική της απομάκρυνσης είναι γραμμική.

Η ημιπερίοδος ζωής για τη nimodipine είναι ανάμεσα στις 1.1 και 1.7 ώρες. Ο τελικός χρόνος ημιζωής είναι 5-10h και δεν έχει σημασία για τον καθορισμό του δοσολογικού διαστήματος.





### Βιοδιαθεσιμότητα

Λόγω του εκτεταμένου μεταβολισμού πρώτης διόδου (περίπου 85-95%) η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 5-15%.

### **5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια**

Τα προκλινικά στοιχεία δε φανερώνουν κάποιο ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους με βάση τις συμβατικές μελέτες εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων τοξικότητας, γενετοξικότητας, καρκινογένεσης και γονιμότητας αρσενικών και θηλυκών. Σε έγκυους αρουραίους, δόσεις 30mg/kg/ημέρα και υψηλότερες ανέστειλαν την ανάπτυξη του εμβρύου και είχαν ως αποτέλεσμα μειωμένα βάρη εμβρύων. Σε δόσεις 100mg/kg/ημέρα υπήρξε εμβρυοθνησιμότητα. Δεν παρατηρήθηκαν αποδείξεις τερατογένεσης. Σε κουνέλιους, δεν εμφανίστηκε εμβρυοτοξικότητα και τερατογένεση σε δόσεις έως και 10mg/kg/ημέρα. Σε μία περί – και μεταγενετική μελέτη σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν θνησιμότητα και καθυστερημένη φυσική εξέλιξη σε δόσεις 10mg/kg/ημέρα και υψηλότερες. Τα ευρήματα δεν επιβεβαιώθηκαν σε μετέπειτα μελέτες.

### **Τοξικολογικές ιδιότητες**

#### Οξεία τοξικότητα

Είδος	Φύλο	Οδός χορήγησης	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	Στατιστική περιοχή εμπιστοσύνης για (p<0.05)
Ποντικός	Άρην	από το στόμα	3562	(2746-4417)
Ποντικός	Άρην	ενδοφλεβίως	33	(28-38)
Επίμυς	Άρην	από το στόμα	6599	(5118-10003)
Επίμυς	Άρην	ενδοφλεβίως	16	(14-18)
Κουνέλι	Θήλυ	από το στόμα	περίπου 5000	
Κουνέλι	Θήλυ	ενδοφλεβίως	περίπου 2.5	
Σκύλος	Άρην, Θήλυ	από το στόμα	μεταξύ 1000 & 2000	
Σκύλος	Άρην, Θήλυ	ενδοφλεβίως	περίπου 4.5	

Η διαφορά μεταξύ των τιμών της LD<sub>50</sub> μετά τη χορήγηση από το στόμα και ενδοφλεβίως, δείχνει, ότι μετά τη χορήγηση από το στόμα υψηλών δόσεων, σε μορφή εναιωρήματος, η απορρόφηση της δραστικής ουσίας ήταν είτε ατελής ή καθυστερημένη. Μετά τη χορήγηση από το στόμα παρατηρήθηκαν συμπτώματα δηλητηρίασης μόνο σε ποντικούς και αρουραίους. Τα συμπτώματα αυτά περιελάμβαναν: ελαφρά κυάνωση, έντονη μείωση της κινητικότητας και ασθματική αναπνοή. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση τα συμπτώματα αυτά της δηλητηρίασης παρουσιάστηκαν σε όλα τα εξετασθέντα είδη ζώων και επιπλέον παρατηρήθηκαν τονικοί και κλονικοί σπασμοί.

#### Μελέτες υποχρόνιας τοξικότητας

Σε σκύλους από του στόματος χορήγηση 10mg/kg βάρους σώματος προκάλεσε μείωση του βάρους σώματος, μείωση του αιματοκρίτη, αιμοσφαιρίνης και ερυθροκυττάρων, η καρδιακή συχνότητα αυξήθηκε και η αρτηριακή πίεση επηρεάστηκε από την ουσία.

#### Μελέτες χρόνιας τοξικότητας

Αρουραίοι θεραπεύτηκαν με nimodipine στην τροφή τους επί δύο χρόνια, σε ημερήσιες δόσεις μέχρι 90mg/kg/ημέρα για 2 χρόνια. Δόσεις μέχρι 15mg/kg/ημέρα, ήταν ανεκτές από αρσενικά και θηλυκά χωρίς καμία ορατή βλάβη. Επίσης δεν υπήρξαν στοιχεία ογκογενετικής δράσης της ουσίας. Οι πιο πάνω δόσεις nimodipine χορηγήθηκαν σε ποντικούς στην τροφή τους για 21 μήνες. Ούτε αυτή η μελέτη έδωσε στοιχεία ογκογενετικής δραστηριότητας.

Σε μελέτες σε σκύλους που διήρκησαν ένα έτος, ελέγχθηκε η συστηματική ανοχή της nimodipine σε δόσεις έως 6.25mg/kg/ημέρα. Σε δόσεις μέχρι 2.5mg/kg δεν παρατηρήθηκαν βλάβες, ενώ σε δόσεις 6.25mg/kg προκλήθηκαν ελαφρές ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές, ως αποτέλεσμα διαταραχών της μυοκαρδιακής αιμάτωσης. Εν τούτοις, δεν παρατηρήθηκαν ιστοπαθολογικές αλλαγές στην καρδιά με τη δόση αυτή.

#### **Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας**

##### Μελέτες αναπαραγωγής σε επίμυες

Η γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών επιμυών καθώς και των μετέπειτα γενεών δεν επηρεάστηκε μετά από χορήγηση δόσεων μέχρι 30mg/kg/ημέρα.

##### Εμβρυοτοξικές μελέτες

Χορήγηση από του στόματος 10mg/kg/ημέρα σε έγκυους επίμυες κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης δεν έδειξε επιβλαβή επίδραση. Δόσεις 30mg/kg ημερησίως και άνω ανέστειλαν την ανάπτυξη, προκαλώντας μειωμένο βάρος εμβρύου, και στα 100 mg/kg/ημέρα αυξήθηκαν οι θάνατοι στη μήτρα. Δεν υπήρξαν ενδείξεις τερατογόνου δράσης.

Μελέτες εμβρυοτοξικότητας στα κουνέλια σε δόσεις από το στόμα μέχρι και 10mg/kg/ημέρα δεν παρουσίασαν τερατογόνο ή άλλη εμβρυοτοξική δράση.

##### Περιγεννητική και μετά τη γέννηση ανάπτυξη σε επίμυες

Για τη διερεύνηση της ανάπτυξης περιγεννητικά και μετά τη γέννηση, έγιναν μελέτες σε αρουραίους σε δόσεις μέχρι και 30mg/kg/ημέρα. Σε μία μελέτη αυξήθηκε η περιγεννητική και η μετά τη γέννηση θνησιμότητα και παρουσιάστηκε καθυστερημένη ανάπτυξη με δόση 10mg/kg/ημέρα και άνω. Τα αποτελέσματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν με περαιτέρω μελέτες.

### Ειδικές μελέτες ανεκτικότητας

#### Μελέτες καρκινογένεσης

Δια βίου μελέτη σε επίμυες, στους οποίους χορηγήθηκε nimodipine σε δόση 1800 ppm (περίπου 90mg/kg/ημέρα) στην τροφή τους επί δύο χρόνια, δεν εμφάνισε στοιχεία ογκογενετικού δυνητικού. Παρόμοια, μια μακράς διάρκειας μελέτη κατά την οποία ποντίκια έλαβαν 500mg/kg/ημέρα από το στόμα για 21 μήνες δεν παρουσίασε κανένα στοιχείο ογκογενετικού δυνητικού της nimodipine.

#### Μεταλλαξιγόνες Μελέτες

Η nimodipine έχει ελεγχθεί εκτεταμένα για μεταλλαξιγόνο δράση. Οι μελέτες για την επαγωγή γενετικών ή χρωμοσωματικών μεταλλάξεων ήταν αρνητικές.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα**

cellulose microcrystalline, maize starch, polyvidone, crospovidone, magnesium stearate, methylhydroxypropylcellulose, macrogol 4000, titanium dioxide E171 CI77891.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Καμία

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

4 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Καμία

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κουτί που περιέχει 3 blister των 10 δισκίων

### **6.6 Οδηγίες χρήσεως / χειρισμού**

Φυλάσσετε το φάρμακο μακριά από τα παιδιά.

Σε περίπτωση φαρμακευτικών δηλητηριάσεων επικοινωνήστε με το:  
ΚΕΝΤΡΟ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ (Τηλ. : 210 77 93 777, Αθήνα).

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ

Σωρού 18-20,

151 25 Μαρούσι-Αθήνα

Ελλάδα

Τηλ.: 210 6187 500 / χωρίς χρέωση: 800 11 30900

**Τοπικός Αντιπρόσωπος Ειδικής Άδειας για την Κύπρο:**

Novagem Ltd

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Για την Ελλάδα: 30439/1.11.89

Αριθμός Ειδικής Άδειας για την Κύπρο:

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

1.11.1989

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Απρίλιος 2006