

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. **BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI**
NİMOTOP® enfüzyon solüsyonu 10 mg / 50 ml

2. **KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM**
Etkin madde: Nimodipin 10 mg
Yardımcı maddeler: Etanol % 96 DAB 10 g
Sodyum sitrat 0.10 g

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. **FARMASÖTİK FORM**
Berrak, intravenöz infüzyon solüsyonu

4. **KLİNİK ÖZELLİKLER**

4.1 **Terapötik endikasyonlar**

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

4.2 **Pozoloji ve uygulama şekli**

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

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

Intravenöz infüzyon

Tedavinin başlangıcında, ilk 2 saat 1 mg/saat (5 ml NİMOTOP enfüzyon solüsyonu/saat) dozunda nimodipin (yaklaşık 15 µg/kg/saat) verilir. Doz iyi tolere edilirse, özellikle kan basıncında belirgin bir düşme görülmezse, 2 saat sonra nimodipin dozu, 2 mg/saat'e (10 ml NİMOTOP enfüzyon solüsyonu/saat) (Yaklaşık 30 µg/kg/saat) çıkarılır. Vücut ağırlığı 70 kg'dan az veya kan basıncı labil olan hastaların tedavisine, 0.5 mg/saat dozunda nimodipin ile (2.5 ml NİMOTOP enfüzyon solüsyonu/saat) başlanmalıdır.

Intrasisternal instilasyon

Ameliyat sırasında yeni hazırlanmış seyreltik nimodipin çözeltisi (1 ml nimodipin infüzyon çözeltisi ve 19 ml Ringer çözeltisi) vücut sıcaklığına getirilip yavaş yavaş sisterna içine uygulanabilir.

Hazırlanan seyreltik çözelti hemen kullanılmalıdır.

Profilaktik kullanım

Kanamadan sonra en geç 4 gün içinde, intravenöz tedavi başlatılmalı ve vazospazm riskinin en yüksek olduğu süre boyunca (kanamadan sonraki 10-14 gün boyunca) sürdürülmelidir.

Kanama yeri cerrahi müdahale ile tedavi edildikten sonra, profilaktik olarak NİMOTOP verildiğinde; intravenöz NİMOTOP tedavisi, operasyondan sonra en az 5 gün boyunca sürdürülmelidir.

İnfüzyon tedavisi bittikten sonra, yaklaşık 7 gün daha, 4 saatlik aralar ile 6 x 60 mg oral nimodipin uygulanmasına devam edilmesi tavsiye edilir.

Terapötik kullanım

Anevrizma orijinli subaraknoid kanamadan sonraki vazospazmın neden olduğu iskemik nörolojik bozukluklar olduğunda, tedavi mümkün olduğu kadar erken başlatılmalı ve en az 5, en fazla 14 gün boyunca sürdürülmelidir.

Daha sonra, 7 gün boyunca 4 saatlik aralar ile 6 x 60 mg oral nimodipin uygulanması önerilir.

NİMOTOP uygulaması sırasında, kanama yeri cerrahi müdahale ile tedavi edilirse, intravenöz NİMOTOP tedavisi operasyondan sonra en az 5 gün sürdürülmelidir.

Uygulama şekli:

NİMOTOP, infüzyon pompası ile santral kateter içinden, sürekli i.v. infüzyon şeklinde uygulanır. Çözelti üç yollu musluk içinden; % 5 glukoz, % 0.9 sodyum klorür, laktatlı Ringer çözeltisi, dextran 40 çözeltisi veya HAES (poli-O-2-hidroksietil) nişasta % 6 ile yaklaşık 1:4 oranında (NİMOTOP: Diğer infüzyon solüsyonu) verilmelidir. Birlikte infüzyon için, mannitol, insan albumini veya kan da kullanılabilir.

NİMOTOP çözeltisi, infüzyon torbasına veya şişesine ilave edilmemeli ve diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır. Anestezi, cerrahi müdahale ve anjiyografi sırasında, NİMOTOP verilmesine devam edilmelidir.

NİMOTOP polietilen tübünün, ortak infüzyon yolu ve santral kateter ile birleştirilmesi için, üç yollu musluk kullanılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, böbrek fonksiyonları dikkatle izlenmeli ve bozulma görüldüğünde tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda alkol içeriği nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Bu tıbbi ürün hacimce % 23,7 etanol (alkol) içermektedir. Dolayısıyla çocuklarda kullanımında dikkatli olmak gerekir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Nimodipin infüzyon solüsyonu, nimodipine veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumlarında kullanılmamalıdır.

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).

Bu tıbbi ürün hacimce %23,7 etanol (alkol) (yani günlük doz 250 ml'de yaklaşık 50 g'a kadar) içermektedir. Bu, alkolizm veya alkol metabolizması bozukluğu görülenlerde zararlı olabilir ve gebelik ve emzirme dönemindeki kadınlar, çocuklar ve karaciğer bozukluğu veya epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalarda göz önüne alınmalıdır.

Bu tıbbi üründeki alkol miktarı, diğer ilaçların etkilerini değiştirebilir (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Bu tıbbi ürün her dozunda (50 ml şişe) 1 mmol sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Nimodipini etkileyen ilaçlar:

Fluoksetin

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

Nortriptilin

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

Nimodipinin diğer ilaçlar üzerindeki etkileri:

Kan basıncını düşüren ilaçlar

Nimodipin, eşzamanlı uygulanan aşağıdaki antihipertansif ilaçların kan basıncını azaltıcı etkisini artırabilir:

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

Ancak, bu tip bir kombinasyon kaçınılmaz ise, hastaların özellikle dikkatle izlenmesi gereklidir.

β -Blokerlerin nimodipinle aynı zamanda i.v. olarak uygulanması, dekompanse kalp yetmezliğine kadar giden negatif inotropik etki artışına yol açabilir.

Potansiyel nefrotoksik ilaçlar (aminoglikozitler, sefalosporinler, frusemid vb.) ile birlikte NİMOTOP verildiğinde ve ayrıca, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda;

böbrek fonksiyonu bozulabilir. Bu gibi olgularda, böbrek fonksiyonları dikkatle izlenmeli ve bozulma görüldüğünde tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

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.

Diğer etkileşim şekilleri:

NİMOTOP, % 23.7 alkol içerdiğinden, alkolle geçimsiz ilaçlarla etkileşimi göz önüne alınmalıdır. (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Etkileşime girmeyen ilaçlar:

Haloperidol

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

Oral nimodipinle eş zamanlı uygulanan diazepam, digoksin, glibenklamid, indometasin, ranitidin ve varfarinin karşılıklı etkileşim potansiyeli bildirilmemiştir.

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. NİMOTOP'un gebelik sırasında kullanımı gerektiğinde, klinik tablonun ciddiyetine göre risk-yarar oranı göz önüne alınmalıdır.

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. NİMOTOP için, bu etkinin önemi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Nimodipin ile klinik çalışmalara 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 ciddiye 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 bozukluklar

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Seyrek: Enjeksiyon ve infüzyon yeri reaksiyonları, infüzyon yerinde (trombo)-flebit

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 çalışmalarında, 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, serebrespinal sıvıda nimodipin konsantrasyonu 12.5 ng/ml gibi yüksek düzeyde bulunmuştur.

Nimodipin, serebral antivazokonstriktör ve antiiskemik aktiviteye sahip bir ilaçtır. İn vitro olarak çeşitli vazoaktif maddelerin (örn: serotonin, prostaglandinler ve histamin) veya kan ve kanın degradasyon ürünlerinin neden olduğu vazokonstriksiyon, *in vitro* olarak nimodipin ile önlenabilir 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 artışı, önceden zarar görmüş ya da düşük perfüzyonlu beyin bölgesinde, sağlıklı bölgelerinkinden daha yüksektir. 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 gönüllülere, 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.

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, [¹⁴C]-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 düzeyinde tespit edilebilir. Bu değer kabaca plazmadaki serbest konsantrasyona tekabül eder.

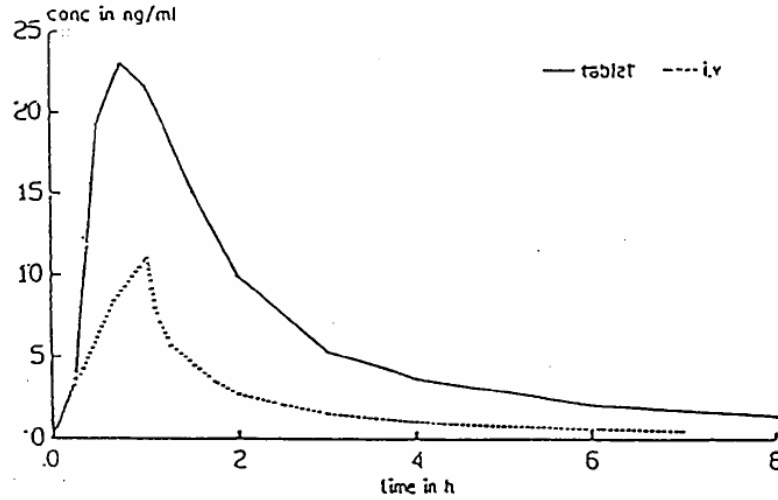
Biyotransformasyon:

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 aşamalarıdır. 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 intervalını 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 güvenlilik verileri

Tek ve tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksite, 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 embriyotoksite 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.

3-4 hafta intravenöz uygulamadan sonra subakut tolerabilite çalışmaları

10 Erkek ve 10 dişi Wistar sıçan gruplarına 3 hafta boyunca 0.06, 0.2 ve 0.6 mg/kg dozunda nimodipin verilmiştir. Maddenin % 10 Cremophor çözeltisinde emülsiyonu hazırlanmış ve kuyruk venine enjekte edilmiştir. Tüm hayvanlar deney süresince klinik semptomlar göstermeden yaşamıştır. Hematolojik testlerde ve idrar analizlerinde 0.6 mg/kg dozda herhangi bir toksik etki görülmemiştir. Tedaviden sonra deney hayvanlarına otopsi yapılmış ve erkek sıçanların böbreğinin önemli ölçüde ağırlaştığı bulunmuştur. Ancak böbreklerin ve diğer organ sistemlerinin histopatolojik incelenmesinde herhangi bir patolojik bulguya rastlanılmamıştır. Enjeksiyon yerine yakın bölgede lokal tolerans iyi bulunmuştur. Cinsiyetler arası fark hesaba katılmadan, 3 hafta intravenöz yolla 0.2 mg/kg doz uygulandığında toksik etki görülmeden iyi tolere edilmiştir.

Sistemik ve lokal tolerans, köpeklere 4 hafta intravenöz uygulanarak araştırılmıştır. Madde 0.02, 0.06 ve 0.2 mg/kg dozlarında etanol ve polietilenglikol 400 karışımında

çözülerek uygulanmıştır. Makroskopik ve histopatolojik incelemeler gibi klinik ve laboratuvar testleri maddenin neden olduğu herhangi bir zarar oluşmadığını göstermiştir.

Bir diğer çalışmada 2 erkek ve 2 dişi Beagle köpek üzerinde yapılmış ve 4 hafta boyunca haftanın her günü, günde 8 saat intravenöz yolla damla damla 150 µg/kg/saat dozunda nimodipin verilmiştir. Madde önceden belirtilen solvan karışımında çözülmüş ve Ringer çözeltisi ile bypass yapılarak uygulanmıştır. 4 Kontrol hayvanına ise aynı miktarda yalnız solvan karışımı verilmiştir. Nimodipin, herhangi bir klinik semptom göstermeden iyi tolere edilmiştir. İkinci köpekte yapılan subakut çalışmada, 4 hafta boyunca günde 8 saat intravenöz infüzyon ile kan basıncında düşmeye ve infüzyondan sonra bir saat kalb hızında artışa neden olan 1.2 mg/kg/gün dozunda nimodipin verilmiştir. Hematolojik ve biyokimyasal testler ile idrar analizleri test maddesinin neden olduğu herhangi bir değişiklik göstermemiştir. Makroskopik ve histopatolojik incelemede herhangi bir patolojik bulgu görülmemiştir.

Subkronik tolerabilite çalışmaları

Köpeklerde 10 mg/kg vücut ağırlık (bw) oral uygulaması vücut ağırlığında bir azalmaya, hematokrit, hemogloblin 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 nimodipin alan hem erkek hem de dişilerin hiçbir zarar görülmeden iyi tolere ettiği bulunmuştur. Maddenin onkogenik etkisine dair hiçbir delile rastlanılmamıştır. Üstteki dozlarda nimodipin 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 tolerans 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 kalbde histopatolojik değişiklik görülmemiştir.

Üreme toksikolojisi çalışmaları

Sıçanda fertilitite 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

Karsinojenisite çalışmaları

Sıçanlara 2 yıl boyunca yiyeceklerle birlikte 1800 ppm (yaklaşık 90 mg/kg/gün) dozlarına kadar nimodipin verilmiş, onkojen potansiyel görülmemiştir. Benzer olarak yapılan kısa süreli çalışmada 21 ay boyunca 500 mg/kg/gün p.o. dozlarına kadar nimodipin verilmiştir. Nimodipinin onkojen potansiyeline dair hiçbir delil bulunamamıştır.

Mutajenite/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

- Etanol % 96 DAB
- Macrogol 400
- Sodyum sitrat
- Sitrik asit anhidr
- Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

NİMOTOP'un etkin maddesi olan nimodipin polivinil klorür (PVC) tarafından absorbe edildiğinden, infüzyon için sadece polietilen (PE) infüzyon seti kullanılmalıdır.

NİMOTOP'un etkin maddesi ışığa hafifçe hassas olup, direkt gün ışığında bırakılmamalıdır. İnfüzyon sırasında direkt gün ışığı engellenemiyorsa; siyah, kahverengi, sarı veya kırmızı cam şırıngalar ve tüpler kullanılmalı veya infüzyon pompası ile tüpler opak bir malzeme ile korunmalıdır. Ancak difüze olan gün ışığında veya suni ışıkta 10 saate kadar özel bir koruyucu önlem gerekli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Karton kutu içinde özel bir saklama koşulu gerekli değildir.
Karton kutudan çıkarıldığında direkt gün ışığından korunmalıdır.
30°C'nin altında oda ısısında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

50 ml kahverengi Tip II cam şişe; klorobutil kauçuk tıpa (PH 4104/40), gri, mat, 100 µm PTFE kaplı, silikonize (0.25 A).

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

NİMOTOP'dan arta kalan maddelerin imhası için özel bir gereksinim yoktur.

NİMOTOP, infüzyon pompası ile santral kateter içinden sürekli i.v. infüzyon şeklinde uygulanır. Çözelti üç yollu musluk içinden; % 5 glukoz, % 0.9 sodyum klorür, laktatlı Ringer çözeltisi, dextran 40 veya HAES (poli-O-2-hidroksietil) nişasta % 6 ile yaklaşık 1:4 oranında (NİMOTOP:Diğer infüzyon solüsyonu) verilmelidir. Birlikte infüzyon için ayrıca mannitol, human albumin veya kan kullanılabilir.

NİMOTOP çözeltisi infüzyon torbasına veya şişesine ilave edilmemeli ve diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır. Anestezi, cerrahi müdahale ve anjiyografi sırasında NİMOTOP verilmesine devam edilmelidir.

Ortak infüzyon yollu polietilen tüp ve santral kataterin birleştirilmesi için üç yollu musluk kullanılmalıdır.

Parenteral ürünler uygulamadan önce partikül içeriği ve renk değişimi açısından görsel olarak kontrol edilmelidir. Herhangi bir rezidüel çözelti daha sonra kullanılmak üzere saklanmamalıdır.

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

92 / 59

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 21.06.1993

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ