

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nimotop, 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 30 mg nimodipiini.

INN. *Nimodipinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Subarahnoidaalsest verejooksust tingitud vasospasmi isheemiliste sümptomite profülaktika ja ravi.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Üldjuhul soovitatakse kasutada järgmisi annuseid:

Pärast 5...14 päeva kestnud infusioonilahuse manustamist jätkata suukaudse raviga 2 tabletti 6 korda ööpäevas (6 x 60 mg nimodipiini ööpäevas).

Kui patsiendil tekivad kõrvaltoimed, tuleb annust vastavalt vajadusele vähendada või ravi lõpetada.

##### **Patsientide erirühmad**

###### *Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid*

Raske maksafunktsiooni häire korral (eriti maksatsirroosiga patsientidel) võib esmase maksapassaaži vähenemise ja metaboolse kliirensi vähenemise tõttu suurened nimodipiini biosaadavus. Sellistel patsientidel võivad ravimi toimed ja kõrvaltoimed (nt vererõhu alanemine) olla tugevamalt väljendunud.

Neil juhtudel tuleb annust vähendada või vajadusel kaaluda ravi katkestamist.

###### *Lapsed*

Nimodipiini ohutus ja efektiivsus ei ole alla 18-aastastel patsientidel tõestatud.

Kui ravimit manustatakse koos CYP 3A4 inhibiitorite või CYP 3A4 indutseerijatega, võib olla vajalik annuse korrigeerimine (vt lõik 4.5).

##### Manustamisviis

Nimodipiini tablette on soovitatav kasutada 7 päeva vältel pärast 5...14 päeva kestnud ravi nimodipiini infusioonilahusega.

Tabletid tuleks neelata tervelt, vähese koguse vedelikuga, sõltumata söögikordadest. Vältima peab greibimahla tarvitamist (vt lõik 4.5).

Annustamise intervall ei tohi olla väiksem kui 4 tundi.

### **Kasutamise kestus**

#### *Profülaktika*

Pärast infusioonravi lõpetamist on nimodipiini suukaudset ravi soovitatav jätkata annuses 6 x 60 mg ööpäevas 4-tunniste intervallidega umbes 7 päeva vältel.

#### *Ravi*

Pärast infusioonravi on soovitatav suukaudne ravi annuses 6 x 60 mg ööpäevas 4-tunniste intervallidega 7 päeva vältel.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Nimodipiini kasutamine koos rifampitsiiniga on vastunäidustatud, kuna rifampitsiini samaaegne manustamine võib märkimisväärselt vähendada nimodipiini efektiivsust (vt lõik 4.5).

Nimodipiini suukaudne manustamine koos epilepsiavastaste ravimite fenobarbitaali, fenütoiini või karbamasepiiniga on vastunäidustatud, kuna nimodipiini efektiivsus võib märkimisväärselt väheneda (vt lõik 4.5).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Kuigi intrakraniaalse rõhu tõusu ei ole nimodipiinraviga seostatud, on neil juhtudel või veekoguse tõusu korral ajukoos (generaliseerunud ajuturse) soovitatav patsienti hoolikalt jälgida.

Ettevaatus on vajalik hüpotensiooniga patsientidel (süstoolne vererõhk vähem kui 100 mm Hg).

Ebastabiilse stenokardiaga patsientidel või 4 nädala jooksul pärast ägedat müokardi infarkti, peab arst arvesse võtma võimalikke riske (nt vähenenud koronaararterite perfusioon ja müokardi isheemia) võrrelduna võimaliku kasuga (nt ajuperfusiooni paranemine).

Nimodipiin metaboliseerub tsütokroom P450 3A4 süsteemi kaudu. Ravimid, mis teadaolevalt inhibeerivad või indutseerivad selle ensüümsüsteemi aktiivsust, võivad seetõttu muuta nimodipiini esmast maksapassaaži või kliirensit (vt lõik 4.5).

Ravimid, mis on teadaolevalt tsütokroom P450 3A4 süsteemi inhibiitorid ning võivad põhjustada nimodipiini plasmakontsentratsiooni suurenemist, on näiteks:

- makroliidantibiootikumid (nt erütromütsiin);
- HIV proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir);
- asooli-tüüpi seentevastased ravimid (nt ketokonasool);
- antidepressandid nefasodoon ja fluoksetiin;
- kinupristiin/dalfopristiin;
- tsimetidiin;
- valproehape.

Kui nimodipiini manustatakse koos ülal loetletud ravimitega, tuleb jälgida patsiendi vererõhu väärtusi ja vajadusel kaaluda nimodipiini annuse vähendamist.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### **Nimodipiini toimet mõjutavad ravimid**

Nimodipiin metaboliseerub tsütokroom P450 3A4 süsteemi kaudu nii soole limaskestas kui maksas. Ravimid, mis teadaolevalt inhibeerivad või indutseerivad seda ensüümisüsteemi, võivad seetõttu muuta nimodipiini esmast maksapassaaži või kliirensit (vt lõik 4.2 „Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid“).

Kui nimodipiini manustatakse koos allpool loetletud ravimitega, tuleb arvesse võtta nii koostoimete ulatust kui kestust.

#### *Rifampitsiin*

Kogemus teiste kaltsiumiantagonistidega lubab eeldada, et rifampitsiin kiirendab nimodipiini metabolismi ensüüme indutseeriva toime tõttu. Manustamine koos rifampitsiiniga võib seega märkimisväärselt vähendada nimodipiini efektiivsust. Seetõttu on nimodipiini manustamine koos rifampitsiiniga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

*Tsütokroom P450 3A4 indutseerivad epilepsiaravimid, nt fenobarbitaal, fenütoiin või karbamasepiin*  
Eelnev pidev ravi epilepsiaravimite fenobarbitaali, fenütoiini või karbamasepiiniga vähendab märkimisväärselt suukaudselt manustatud nimodipiini biosaadavust. Seetõttu on loetletud ravimite ja suukaudse nimodipiini samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Kui nimodipiini manustatakse koos järgnevate tsütokroom P450 3A4 süsteemi inhibiitoritega, tuleks jälgida patsiendi vererõhu väärtusi ja vajadusel kaaluda nimodipiini annuse muutmist (vt lõik 4.2).

#### *Makroliidantibootikumid (nt erütromütsiin)*

Nimodipiini ja makroliidantibootikumidega ei ole koostoimeuringuid läbi viidud. Teadaolevalt inhibeerivad mõned makroliidantibootikumid tsütokroom P450 3A4 süsteemi ning koostoimete võimalust ei saa praegu välistada. Seetõttu ei tohiks makroliidantibootikume koos nimodipiiniga manustada (vt lõik 4.4).

Kuigi asitromütsiin on struktuuri poolest sarnane makroliidantibootikumidega, puudub sellel CYP 3A4 inhibeeriv toime.

#### *HIV proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir)*

Nimodipiini ja HIV proteaasi inhibiitorite võimalike koostoimete uurimiseks ei ole ametlikke uuringuid läbi viidud. On teatatud, et sellesse klassi kuuluvad ravimid võivad inhibeerida tsütokroom P450 3A4 süsteemi. Seetõttu ei saa välistada, et samaaegne manustamine koos nende proteaasi inhibiitoritega võib tõsta märkimisväärselt ja kliiniliselt olulisel määral nimodipiini plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.4).

#### *Asooli-tüüpi seentevastased ravimid (nt ketokonasool)*

Nimodipiini ja ketokonasooli võimalike koostoimete uurimiseks ei ole ametlikke uuringuid läbi viidud. Teadaolevalt inhibeerivad asooli-tüüpi seentevastased ravimid tsütokroom P450 3A4 süsteemi ning kirjeldatud on erinevaid koostoimeid teiste dihüdropüridiini rühma kuuluvate kaltsiumiantagonistidega. Samaaegsel manustamisel koos suukaudse nimodipiiniga ei saa seega välistada nimodipiini süsteemse biosaadavuse olulist suurenemist, mis on tingitud esmase maksapassaaži vähenemisest (vt lõik 4.4).

#### *Nefasodoon*

Nimodipiini ja nefasodooni võimalike koostoimete uurimiseks ei ole ametlikke uuringuid läbi viidud. Antidepressant nefasodoon võib inhibeerida tsütokroom P450 3A4 süsteemi. Seetõttu ei saa välistada, et samaaegne manustamine koos nefasodooniga tõstab nimodipiini plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.4).

#### *Fluoksetiin*

Antidepressant fluoksetiini manustamisel koos nimodipiiniga püsikontsentratsiooni tingimustes suurenes nimodipiini plasmakontsentratsioon ligikaudu 50%. Fluoksetiini sisaldus vähenes märkimisväärselt; samas tema aktiivset metaboliiti norfluoksetiini see ei mõjutanud (vt lõik 4.4).

### *Kinupristiin/dalfopristiin*

Kaltsiumiantagonisti nifedipiiniga saadud kogemuste põhjal võib nimodipiini manustamine koos kinupristiini/dalfopristiini suuredada nimodipiini plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.4).

### *Tsimetidiin*

H2-antagonisti tsimetidiini samaaegne manustamine võib tõsta nimodipiini plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.4).

### *Valproehape*

Antikonvulsandi valproehappe samaaegne manustamine võib tõsta nimodipiini plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.4).

## **Koostoimed teiste ravimitega**

### *Nortriptüliin*

Nortriptüliini manustamine koos nimodipiiniga püsikontsentratsiooni tingimustes vähendas kergelt nimodipiini sisaldust, samas nortriptüliini plasmakontsentratsioon ei muutunud.

## **Nimodipiini toime teistele ravimitele**

### *Vererõhku alandavad ravimid*

Nimodipiin võib tugevdada samaaegselt manustatavate antihüpertensiivsete ravimite vererõhku alandavat toimet, nt:

- diureetikumid;
- beetablokaatorid;
- AKE inhibiitorid;
- A1-antagonistid;
- teised kaltsiumi antagonistid;
- alfa-adrenoblokaatorid;
- PDE5 inhibiitorid;
- alfa-metüüldopa.

Kui sellist tüüpi kombinatsiooni ei saa vältida, on vajalik patsiendi eriti hoolikas jälgimine.

### *Zidovudiin*

Uuringus ahvidega, kus HIV vastast ravimit zidovudiini (*i.v.*) manustati koos nimodipiini boolusega (*i.v.*), suurenes märkimisväärselt zidovudiini AUC, samas jaotusruumala ja kliirens vähenesid märkimisväärselt.

## **Koostoimed toiduga**

### *Greibimahl*

Greibimahl inhibeerib tsütokroom P450 3A4 süsteemi. Dihüdropüridiini rühma kuuluvate kaltsiumikanalite blokaatorite manustamine koos greibimahlaga tõstab seega nimodipiini plasmakontsentratsiooni ja pikendab ravimi toimeaega. Põhjuseks on esmase maksapassaaži või kliirensi vähenemine.

Selle tulemusena võib tugevneda vererõhku alandav toime. Selline toime võib püsida vähemalt 4 päeva pärast greibimahla joomist.

Seetõttu ei tohi nimodipiini manustamise ajal süüa greipi ega juua greibimahla (vt lõik 4.2).

## **Ebatõenäolised koostoimed**

### *Haloperidool*

Kui püsikontsentratsiooni tingimustes manustati nimodipiini patsientidele, kes said pikaajalist ravi haloperidooliga, ei täheldatud vastastikuste koostoimete potentsiaali.

Nimodipiini suukaudsel manustamisel koos diasepaami, digoksiini, glibenklamiidi, indometatsiini, ranitidiini ja varfariiniga ei ilmnunud vastastikuste koostoimete potentsiaali.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Rasedus

Rasedate naistega ei ole adekvaatseid ja kontrollitud uuringuid läbi viidud.

Kui nimodipiini on vaja manustada raseduse ajal, tuleb arvestades kliinilist pilti kaaluda ravist oodatava kasu ja riski suhet.

##### Imetamine

Nimodipiin ja selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima samas suurusjärgus ema plasmakontsentratsiooniga.

Imetavatel emadel ei ole soovitatav ravi ajal last rinnaga toita.

##### Fertiilsus

*In vitro* viljastamisel on kaltsiumiantagoniste üksikjuhtudel seostatud pöörduvate biokeemiliste muutustega seemneraku peas, mis võivad kahjustada spermatoosoidide funktsiooni. Ei ole teada kas see on asjakohane lühiajalise ravi korral.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Autojuhtimise ja masinate käsitsemise võime võib halveneda seoses võimaliku peeringlusega.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Allpool toodud tabelis on kokkuvõtte nimodipiinraviga seotud kõrvaltoimete esinemissagedustest. Andmed on saadud nimodipiini kliinilistest uuringutest aSAH näidustusel kasutamisel ning jagatud CIOMS III esinemissageduse kategooriate järgi (platseebokontrolliga uuringud: nimodipiin N=703; platseebo N=692; ilma kontrollita uuringud: nimodipiin N=2496, 31.08.2005 seisuga). Igas esinemissageduste rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Esinemissagedused on klassifitseeritud järgmiselt:

väga sage ( $\geq 1/10$ ),

sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ),

aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ),

harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ),

väga harv ( $< 1/10\ 000$ ).

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Aeg-ajalt	Harv
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütopeenia	
Immuunsüsteemi häired	Allergiline reaktsioon Lööve	
Närvisüsteemi häired	Peavalu	
Südame häired	Tahhükardia	Bradükardia
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon Vasodilatatsioon	
Seedetrakti häired	Iiveldus	Iileus
Maksa ja sapiteede häired		Maksaensüümide aktiivsuse mööduv tõus

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Mürgistuse sümptomid

Ägeda üleannustamise nähtudeks on vererõhu märgatav langus, tahhükardia või bradükardia, gastrointestinaalsed vaevused ja iiveldus.

### Mürgistuse ravi

Ägeda üleannustamise korral tuleb nimodipiinravi kohe lõpetada. Ravi sõltub sümptomitest. Kui ravimit on võetud suu kaudu, tuleb esmaabi ravivõttena kaaluda maoloputust ja aktiivsõe manustamist. Kui tekib vererõhu järsk langus, võib intravenoosselt manustatada dopamiini või noradrenaliini. Kuna spetsiifilist antidooti ei ole teada on teiste kõrvaltoimete ravi sümptomaatiline.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: dihidropüridiini derivaadid, ATC-kood: C08CA06

Nimodipiin on 1,4-dihidropüridiini rühma kuuluv kaltsiumikanalite blokaator. Silelihasrakkude kontraktsioon on sõltuv kaltsiumiioonidest, mis sisenevad depolarisatsioonifaasis aeglase ionide vooluna läbi rakumembraani rakku. Nimodipiin takistab kaltsiumiioonide sissevoolu rakkudesse ja püsib seeläbi veresoonte silelihaste kontraktsiooni. Loomkatsetes oli nimodipiinil ajuarteritele suurem mõju kui muudele arteritele. Nimodipiin on väga lipofiilne, mis võimaldab tal läbida hematoentsefaalbarjääri. Tõenäoliselt seetõttu on nimodipiiniga ravitud subarahnoidaalse hemorraagiaga patsientidel määratud tserebrospinaalvedelikus nii suuri nimodipiini kontsentratsioone kui 12,5 ng/ml.

Nimodipiinil on selektiivne tserebraalne antivasokonstriktorne ja antiisheemiline toime. Nimodipiini kasutamine võib ära hoida või kõrvaldada vasokonstriksiooni, mis *in vitro* tekitati erinevate vasoaktiivsete ainete (nt serotoniin, prostaglandiinid ja histamiin), vere või vere laguproduktide poolt. Nimodipiinil on ka neurofarmakoloogilised ja psühhofarmakoloogilised omadused.

Uuringud ägedate ajuverearustuse häiretega patsientidega on näidanud, et nimodipiin laiendab aju veresooni ning parandab aju verevarustust. Võrreldes tervete ajuosadega suureneb perfusioon reeglina enam eelnevalt kahjustunud või alaperfuseeritud ajuosades.

Nimodipiin vähendab subarahnoidaalse verejooksuga patsientidel märkimisväärselt isheemiast tingitud neuroloogilisi kahjustusi ning suremuse määra.

### 5.2 Farmakokineetilised omadused

#### Imendumine

Suukaudselt manustatud toimeaine nimodipiin imendub praktiliselt täielikult. Muutumatul kujul nimodipiin ja esmase maksapassaaži käigus moodustunud metaboliidid on plasmas määratavad juba 10...15 minutit pärast tableti manustamist. Eakatel patsientidel on korduva suukaudse manustamise (3 x 30 mg/ööpäevas) järel maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) 7,3...43,2 ng/ml, mis saabub 0,6...1,6 tunni möödudes ( $t_{max}$ ). Noortel on keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon pärast 30 mg ja 60 mg ühekordset manustamist vastavalt  $16 \pm 8$  ng/ml ja  $31 \pm 12$  ng/ml. Maksimaalne plasmakontsentratsioon ja AUC (kontsentratsioonikõvera alune pindala) suurenevad proportsionaalselt annusega kuni maksimaalse uuritud annuseni (90 mg).

0,03 mg/kg/h pideva infusiooniga saavutatakse keskmine tasakaalukontsentratsioon 17,6...26,6 ng/ml. Pärast intravenoosset boolust langeb nimodipiini plasmakontsentratsioon kahefaasiliselt

poolväärtusaegadega 5...10 min ja ligikaudu 60 min. Jaotusruumala (V<sub>ss</sub>, 2-kambriline mudel) i.v. manustamisel arvestatakse olevat 0,9...1,6 l/kg kehakaalu kohta. Totaalne (süsteemne) kliirens on 0,6...1,9 l/h/kg.

#### Valkudega seondumine ja jaotumine

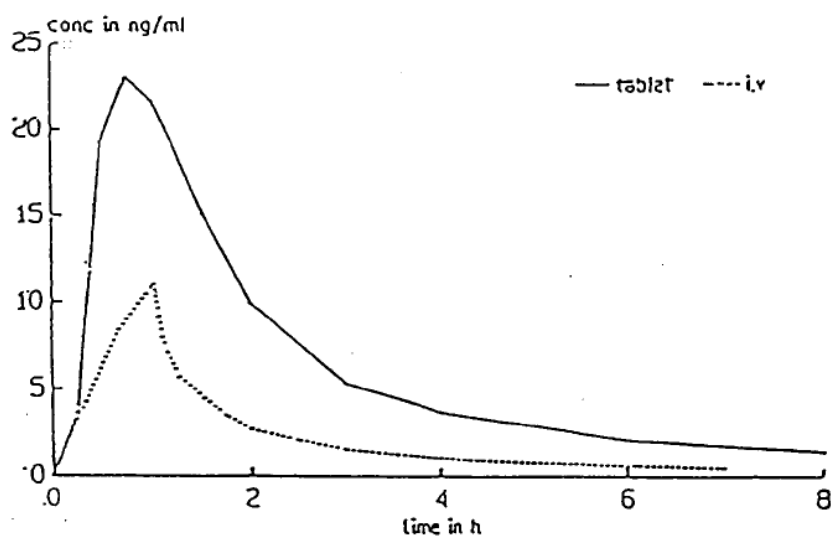
Nimodipiin seondub 97...99% ulatuses plasmavalkudega. Loomkatsetes läbis radioaktiivne [<sup>14</sup>C]-nimodipiin platsentaarbarjääri. Sarnane jaotumine on tõenäoline ka inimestel, kuid eksperimentaalsed tõendid selle kohta puuduvad. Rottidel imenduvad nimodipiin ja/või selle metaboliidid rinnapiima kontsentratsioonides, mis on palju suuremad kui ema plasmakontsentratsioon. Nimodipiini kontsentratsioon inimese rinnapiimas oli samas suurusjärgus kui ema plasmakontsentratsioon.

Pärast suukaudset ja intravenooset manustamist on nimodipiini kontsentratsioon tserebrospinaalvedelikus ligikaudu 0,5% mõõdetud plasmakontsentratsioonist. See vastab ligikaudselt nimodipiini vabale fraktsioonile.

#### Metabolism, eliminatsioon ja eritumine

Nimodipiin elimineeritakse metaboolselt tsütokroom P450 3A4 süsteemi kaudu, peamiselt dihüdropüridiintsükli dehüdrogeenimise teel. Edasised olulised metaboliseerimise astmed on estri oksüdatiivne lõhustamine, 2- ja 6-metüülrühmade hüdroksüülimine ja glükuronisatsioon konjugatsioonireaktsioonina. Kolm peamist metaboliiti plasmas ei ole aktiivsed või on seda terapeutiliselt ebaolulisel määral.

Maksaensüüme indutseerivaid või inhibeerivaid toimeid ei ole teada. Inimesel erituvad metaboliidid umbes 50% ulatuses neerude kaudu ja 30% ulatuses sapiga. Eliminatsiooni kineetika on lineaarne. Nimodipiini poolväärtusaeg on vahemikus 1,1...1,7 tundi. Lõplik poolväärtusaeg 5...10 tundi ei oma annustamisintervalli määramisel tähtsust.



Nimodipiini keskmise plasmakontsentratsiooni kõverad pärast 30 mg suukaudset manustamist (tabletinä) ja pärast 0,015 mg/kg intravenooset infusiooni 1 h jooksul (n=24 eakat vabatahtlikku).

#### Biosaadavus

Ulatusliku esmase maksapassaazi tõttu (umbes 85...95%) on absoluutne biosaadavus 5...15%.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Toksilisuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ning isas- ja emasloomade fertiilsuse prekliinilised uuringud ei näita erilist ohtu inimesele. Annused 30 mg/kg/ööpäevas ja üle selle pidurdasid tiinetel rottidel loote kasvu ja vähendasid loote kaalu. Annusel 100 mg/kg/ööpäevas esines embrüoletaalsust. Teratogeenset toimet ei täheldatud. Küülikutel ei esinenud annustel kuni

10 mg/kg/ööpäevas embrüotoksilist ega teratogeenset toimet. Ühes peri- ja postnataalses uuringus rottidega täheldati annustel 10 mg/kg/ööpäevas ja üle selle suremust ja füüsilise arengu pidurdumist. Järgnevad uuringud neid leide ei kinnitanud.

## **Toksikoloogilised omadused**

### Äge toksilisus

<b>Liik</b>	<b>Sugu</b>	<b>Manustamisviis</b>	<b>LD<sub>50</sub> mg/kg</b>	<b>Usaldusvahemik p ≤ 0,05</b>
Hiir	isane	suukaudne	3562	(2746-4417)
Hiir	isane	intravenoosne	33	(28-38)
Rott	isane	suukaudne	6599	(5118-10003)
Rott	isane	intravenoosne	16	(14-18)
Küülik	emane	suukaudne	ligikaudu 5000	
Küülik	emane	intravenoosne	ligikaudu 2,5	
Koer	emane ja isane	suukaudne	1000...2000	
Koer	emane ja isane	intravenoosne	ligikaudu 4,5	

LD<sub>50</sub> väärtuste erinevus pärast suukaudset ja intravenoosset manustamist näitab, et pärast suurte annuste suukaudset manustamist suspensiooni kujul ei imendu toimeaine täielikult või imendumine on aeglustunud. Suukaudse manustamise järel täheldati mürgistusnähte vaid hiirtel ja rottidel. Sümptomiteks olid kerge tsüanoos, liikuvuse tugev vähenemine ja tugev hingeldus. Intravenoosse manustamise järel täheldati neid mürgistusnähte kõigil uuritud liikidel ning neile lisandusid toonilis-kloonilised krambid.

### Subkroonilise taluvuse uuringud

Koertel põhjustas 10 mg/kg suukaudne manustamine kehakaalu langust, hematokriti, hemoglobiini ja erütrotsüütide hulga vähenemist ning südame löögisageduse tõusu. Aine mõjutas vererõhku.

### Kroonilise taluvuse uuringud

Rottidele manustati nimodipiini toidu sisse segatuna kuni 90 mg/kg/ööpäevas 2 aasta vältel. Nii emased kui isased rotid talusid annuseid kuni 15 mg/kg/ööpäevas ilma eristatavate kahjustusteta. Onkogeense toime kohta tõendeid ei leitud. Ülaltoodud nimodipiini annuseid manustati hiirtele toidu sisse segatuna 21 kuu vältel. Uuringus ei leitud tõendeid tumorigeense aktiivsuse kohta.

Üheaastase uuringu käigus uuriti nimodipiini kuni 6,25 mg/kg/ööpäevas annuste süsteemset talutavust koertel. Annused kuni 2,5 mg/kg olid ohutud. Annus 6,25 mg/kg põhjustas elektrokardiogrammi muutusi, mis olid tingitud müokardi verevarustuse häiretest. Südame histopatoloogilisi muutusi selle annuse juures siiski ei leitud.

## **Reproduktsioonitoksilisuse uuringud**

### Fertiilsuse uuringud rottidel

Annused kuni 30 mg/kg/ööpäevas ei kahjustanud isaste ega emaste rottide ega järgnevate põlvkondade viljakust.

### Embrüotoksilisuse uuringud

Annuse 10 mg/kg/ööpäevas manustamine tiinetele rottidele embrüogeneesi ajal ei näidanud kahjulikku toimet. Annused 30 mg/kg/ööpäevas ja üle selle pärssisid kasvu, põhjustades loote kaalu alanemist. Annus 100 mg/kg/ööpäevas suurendas intrauteriinselt surnud embrüote arvu. Teratogeenseid toimeid ei täheldatud.

Embrüotoksilisuse uuringud küülikutel annustega kuni 10 mg/kg/ööpäevas (suu kaudu) ei andnud tõendeid teratogeensetest või muust embrüotoksilisest toimest.

### Rottide perinataalne ja postnataalne areng



Perinataalse ja postnataalse arengu uurimiseks viidi läbi uuringud rottidel, kus neile manustati nimodipiini kuni 30 mg/kg/ööpäevas. Ühes uuringus täheldati annustel 10 mg/kg/ööpäevas ja üle selle perinataalse ja postnataalse suremuse tõusu ja füüsilise arengu pidurdumist. Järgnevad uuringud neid leide ei kinnitanud.

## **Taluvuse eriuuringud**

### Kartsinogeensuse uuringud

Uuringus, kus rottidele manustati 2 aasta vältel toidu sisse segatuna kuni 1800 ppm (umbes 90 mg/kg/ööpäevas) nimodipiini, ei leitud tõendeid onkogeense potentsiaali kohta. Pikaajalises uuringus, kus hiirtele manustati 21 kuu vältel suu kaudu 500 mg/kg nimodipiini ööpäevas, ei leitud samuti tõendeid onkogeensusest potentsiaalset.

### Mutageensuse uuringud

Nimodipiiniga on läbi viidud ulatuslikke genotoksilisuse uuringuid. Kõik uuringud olid mutageensete ja kromosomaalsete mutatsioonide suhtes negatiivsed.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

polü(1-vinüül-2-pürrolidoon) 25,  
mikrokristalliline tselluloos,  
maisitärklis,  
krospovidoon,  
magneesiumstearaat,  
hüdroksüpropüülmetüültselluloos,  
makrogool 4000,  
titaandioksiid (E171),  
kollane raudoksiid (E172).

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole täheldatud.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

5 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Karbis on 100 õhukese polümeerikattega tabletti, mis on pakendatud:

- PP/alumiiniumfooliumist blisterpakendisse või
- PVC/PVDC/alumiiniumfooliumist blisterpakendisse.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee 1  
51373 Leverkusen  
Saksamaa

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

112895

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14.06.2000

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.02.2011

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

november 2018