

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nimotop 0,2 mg/ml, oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per infusieflacon 10 mg nimodipine in 50 ml oplosmiddel (0,2 mg/ml).

Hulpstoffen met bekend effect: elke flacon bevat 23 mg natrium per 50 ml en 23,7 vol% ethanol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie 10 mg/50 ml (0,02%), de oplossing is een heldere, lichtgele oplossing. De pH van de oplossing is ca. 6,6, de osmolariteit is 740 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe van ischemische uitvalsverschijnselen, veroorzaakt door arteriële spasmen ten gevolge van aneurysmatische subarachnoïdale bloedingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Gedurende de eerste twee uur van de behandeling per uur 1 mg nimodipine infunderen, dat wil zeggen 5 ml Nimotop oplossing voor infusie per uur (ca. 15 microgram per kg lichaamsgewicht per uur). Wanneer deze behandeling goed wordt verdragen en in het bijzonder wanneer er geen ernstige bloeddrukdaling optreedt, de dosering na twee uur verhogen tot 2 mg nimodipine per uur, dat wil zeggen 10 ml Nimotop oplossing voor infusie per uur (ca. 30 microgram per kg lichaamsgewicht per uur).

Patiënten, van wie het lichaamsgewicht duidelijk lager is dan 70 kg of de bloeddruk niet stabiel is, wordt een aanvangsdosering van 0,5 mg nimodipine per uur (= 2,5 ml Nimotop oplossing voor infusie per uur = ca. 7,5 microgram per kg lichaamsgewicht per uur) gegeven. Indien intolerantieverschijnselen optreden, dient de dosering te worden verlaagd of - indien nodig - de behandeling te worden gestaakt.

Start en duur van de behandeling:

De intraveneuze toediening dient binnen 4 dagen na de bloeding te worden begonnen. De behandeling dient gedurende 7 tot 14 dagen te worden voortgezet. Na de intraveneuze behandeling wordt aansluitend een orale behandeling van 6 x 60 mg nimodipine per dag (dus om de 4 uur) gedurende nog eens 7 tot 14 dagen aanbevolen. De totale behandelingsperiode is 21 dagen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van nimodipine bij kinderen jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Nimotop oplossing voor infusie wordt met behulp van een infusiepomp als een continue i.v. infusie via een centrale katheter toegediend. De oplossing voor infusie kan worden toegediend via een driewegkraantje tegelijk met ongeveer 40 ml glucose 5%, NaCl 0,9%, Ringerlactaatoplossing, Ringerlactaatoplossing met magnesium, dextran 40 of hydroxy-ethylzetmeel 6% per uur (verhouding Nimotop : co-infuus = 1:4). Mannitol, humaan albumine of bloed kunnen ook als co-infuus worden toegediend.

De toediening van Nimotop oplossing voor infusie moet worden voortgezet tijdens anesthesie, chirurgische ingreep en angiografie. Het driewegkraantje moet worden gebruikt om het in de Nimotop-verpakking meegeleverde PE-slangetje te verbinden met de toevoer van het co-infuus en de centrale katheter.

Speciale voorzorgen

Voor informatie over het toevoegen van Nimotop oplossing voor infusie aan een andere oplossing voor infusie of het mengen met andere geneesmiddelen en te gebruiken polyethyleen infuusslangen, zie rubriek 6.2. Voor informatie over te gebruiken dunne injectienaalden, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Hypotensie
- Shock

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De nierfunctie kan verslechteren bij gelijktijdige behandeling met mogelijk nefrotoxische stoffen (bv. aminoglycosiden en/of cefalosporinen in combinatie met furosemide) en bij patiënten, van wie de nierfunctie al verminderd is. De nierfunctie moet in dergelijke gevallen zorgvuldig worden gecontroleerd. Bij verslechtering van de nierfunctie dient het staken van de behandeling te worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Toepassing van Nimotop bij patiënten met hartfalen kan een verergering van het klinische beeld veroorzaken.

In de acute fase kan een abrupte bloeddrukdaling optreden. Ter voorkoming hiervan kan worden begonnen met een dosering van 0,5-1 mg per uur om deze dosering na 2 uur te verhogen tot de aangegeven begindosering.

Bij patiënten met onstabiele angina of bij patiënten die minder dan 4 weken geleden een acuut myocardinfarct hebben gehad, dient de arts het mogelijke risico (bijvoorbeeld verminderde doorbloeding van de kransslagader en myocardischemie) af te wegen tegen het voordeel (bijvoorbeeld verbetering van de doorbloeding van de hersenen).

Alhoewel bij behandeling met Nimotop geen stijging van intracraniale druk is waargenomen, dient Nimotop bij voorkomende verhoogde intracraniale druk of bij cerebraal oedeem met de nodige voorzichtigheid te worden toegediend.

Nimotop oplossing voor infusie is lichtgevoelig en mag daarom slechts worden bewaard in de infusieflacon, waarin het wordt afgeleverd. De oplossing voor infusie moet gedurende de toepassing tegen direct zonlicht worden beschermd, maar is tot 10 uur stabiel in diffuus dag- en kunstlicht.

Vermenging van Nimotop oplossing voor infusie met andere infusievloeistoffen kan onder statische omstandigheden aanleiding geven tot uitkristallisatie in het infuussysteem. Daarom mag vóór toediening geen mengsel van Nimotop oplossing voor infusie met andere infusievloeistoffen worden gemaakt (zie ook rubriek 4.2).

Dit geneesmiddel bevat 23 mg natrium per 50 ml flacon, equivalent aan 1,15% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

De oplossing voor infusie bevat 23,7 vol% ethanol (alcohol), d.w.z. tot 50 g per dagelijkse dosis (250 ml).

Dit kan schadelijk zijn voor alcoholisten en voor personen met verminderd alcoholmetabolisme. Verder dient hiermee rekening te worden gehouden bij vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, kinderen en high-risk groepen, zoals patiënten met leverziekte of epilepsie. De hoeveelheid alcohol in de oplossing voor infusie kan de werking van andere geneesmiddelen beïnvloeden (zie ook rubriek 4.5).

Als een dosis van 10 ml van dit geneesmiddel per uur wordt toegediend aan een volwassene van 70 kg leidt dit tot een blootstelling van 28 mg/kg/uur ethanol. Dit kan een stijging van de bloed alcohol concentratie (BAC) veroorzaken van ongeveer 4 mg/100 ml. Ter vergelijking: als een volwassene een glas wijn of 500 ml bier drinkt dan is de BAC waarschijnlijk 50 mg/100 ml.

Gelijktijdig gebruik van medicijnen die bijvoorbeeld propyleenglycol of ethanol bevatten kan leiden tot accumulatie van ethanol en bijwerkingen veroorzaken, in het bijzonder bij jonge kinderen met lage of immature metabole capaciteit.

Aangezien dit middel meestal langzaam via een continu infuus wordt toegediend, zal het effect van alcohol minder zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op nimodipine

Bloeddrukverlagende middelen

Gelijktijdig toegediende antihypertensiva zoals diuretica, bètablokkers, ACE-remmers, A1-antagonisten, andere calciumantagonisten, alfablokkers, PDE5-remmers en methyldopa kunnen de bloeddrukverlagende werking van nimodipine versterken. Is een dergelijke combinatie evenwel onvermijdelijk, dan is zeer zorgvuldige bewaking van de patiënt noodzakelijk.

Effecten van nimodipine op andere geneesmiddelen

Bloeddrukverlagende middelen

Nimodipine kan de bloeddrukverlagende werking versterken van gelijktijdig toegediende antihypertensiva zoals diuretica, bètablokkers, ACE-remmers, A1-antagonisten, andere calciumantagonisten, alfablokkers, PDE5-remmers en methyldopa. Is een dergelijke combinatie evenwel onvermijdelijk, dan is zeer zorgvuldige bewaking van de patiënt noodzakelijk.

Gelijktijdige intraveneuze toediening van bètablokkers zou kunnen leiden tot wederzijdse versterking van de negatief inotrope werking eventueel resulterend in decompensatio cordis.

Zidovudine

Bij gelijktijdige intraveneuze toediening van het anti-HIV middel zidovudine en nimodipine aan apen was de AUC voor zidovudine significant vergroot en het verdelingsvolume en de klaring significant gereduceerd.

Mogelijk nefrotoxische stoffen

De nierfunctie kan verslechteren bij gelijktijdige behandeling met mogelijk nefrotoxische stoffen (bv. aminoglycosiden en/of cefalosporinen in combinatie met furosemide) en bij patiënten, van wie de nierfunctie al verminderd is. De nierfunctie moet in dergelijke gevallen zorgvuldig worden gecontroleerd. Bij verslechtering van de nierfunctie dient het staken van de behandeling te worden overwogen (zie ook rubriek 4.4).

Andere interacties met geneesmiddelen

Nortriptyline

Gelijktijdige toediening van nimodipine met nortriptyline in de steady-state fase van beide stoffen leidde tot een geringe afname van de blootstelling aan nimodipine terwijl de nortriptyline-concentratie in het plasma niet werd beïnvloed.

Andere vormen van interactie

Alcohol

Aangezien Nimotop oplossing voor infusie 23,7 vol% alcohol bevat, dient rekening te worden gehouden met interacties met middelen, die niet met alcohol verenigbaar zijn (zie ook rubriek 4.4).

Er zijn geen interacties waargenomen met:

Gelijktijdige toediening van nimodipine in steady-state fase aan patiënten die langdurig waren behandeld met *haloperidol* gaf geen klinisch relevante interactie.

Bij gelijktijdige orale toediening van nimodipine en *diazepam*, *digoxine*, *glibenclamide*, *indometacine*, *ranitidine* of *warfarine* werd geen klinisch relevante interactie gevonden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van nimodipine tijdens de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Ervaring met andere calciumantagonisten wijst tot nu toe niet op een verhoogd risico op nadelige effecten voor de foetus of pasgeborene. In dierstudies zijn bij hoge doseringen effecten op de reproductie aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico hiervan voor de mens is onbekend. Nimodipine dient alleen gebruikt te worden indien strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Beperkte humane gegevens geven aan dat nimodipine in beperkte mate wordt uitgescheiden in de moedermelk. Geadviseerd wordt om de borstvoeding te staken tijdens de behandeling met nimodipine.

Vruchtbaarheid

In enkele gevallen van in-vitro fertilisatie zijn calciumantagonisten in verband gebracht met reversibele biochemische veranderingen in de kop van de spermatozoa die mogelijk resulteren in een verminderde spermafunctie. Het belang van dit gegeven voor kortdurende behandelingen is onbekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens bekend. In verband met het mogelijk optreden van duizeligheid kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen in principe nadelig beïnvloed zijn. In de situatie waarin Nimotop oplossing voor infusie wordt toegepast, zal deze beïnvloeding over het algemeen niet van belang zijn.

4.8 Bijwerkingen

Hieronder zijn de bijwerkingen (adverse drug reactions) weergegeven afkomstig uit klinische studies met nimodipine in het indicatiegebied aSAB gerangschikt naar CIOMS III frequentiecategorieën (placebogecontroleerde studies: N=703 voor nimodipine, N=692 voor placebo; ongecontroleerde studies: N =2496 voor nimodipine; stand: 31 augustus 2005).

De frequenties van de bijwerkingen die gemeld zijn bij nimodipine zijn samengevat in de tabel hieronder. Binnen elke groep frequenties worden de bijwerkingen in volgorde van afnemende ernst gepresenteerd.

De frequenties zijn gedefinieerd als:

zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

zeer zelden ($< 1/10.000$)

Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	Soms	Zelden
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Thrombocytopenie	
Immuunsysteemaandoeningen	Allergische reactie Huiduitslag	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	
Hartaandoeningen	Tachycardie	Bradycardie
Bloedvataandoeningen	Hypotensie Vasodilatatie	
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid	Ileus
Lever- en galaandoeningen		Voorbijgaande toename van leverenzymen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Reactie op de plaats van injectie/infusie Thrombophlebitis op de plaats van infusie

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Ten gevolge van een acute overdosering kunnen de volgende symptomen worden verwacht: sterke bloeddrukdaling, tachycardie of bradycardie en bovendien bij orale toediening, maag- en darmklachten en misselijkheid.

Behandeling

Bij acute overdosering moet de behandeling met Nimotop oplossing voor infusie direct worden afgebroken. Noodmaatregelen dienen te worden gericht op de symptomen.

Bij orale behandeling dient als onmiddellijke therapeutische maatregel een maagspoeling met achterlating van actieve kool (mits verdenking op een ernstige intoxicatie en indien uitgevoerd binnen 1 uur na inname van de overdosering) te worden overwogen. Bij sterke bloeddrukdaling kan dopamine of een ander sympathicomimeticum intraveneus worden toegediend. Bij therapieresistente hypotensie kan toediening van calcium, insuline-glucose en/of glucagon worden overwogen. Omdat er geen specifiek antidotum bekend is, is de verdere behandeling gericht op de symptomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC-code: C08CA06 Calciumantagonist

Nimotop is een calciumantagonist uit de groep der dihydropyridine-verbindingen met een speciaal op de cerebrale vaten gerichte werking. De effecten van Nimotop hoeven evenwel niet alleen te berusten op een mogelijke preferentiële cerebrale vaatverwijding; ook andere fenomenen kunnen een rol spelen. In het bijzonder lijkt de preventie van weefselschade ten gevolge van ischemie een primaire rol te spelen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van 60 mg nimodipine werd een gemiddelde maximale plasmaconcentratie van 31 ± 12 microgram/l bereikt na ca. 40 minuten. Daarna daalde de concentratie met een eliminatie-halfwaardetijd van ongeveer 5 uur.

Uit dierexperimenteel onderzoek is bekend, dat nimodipine nagenoeg volledig wordt opgenomen. De gemiddelde biologische beschikbaarheid van nimodipine is ca. 12% bij gezonde vrijwilligers en ca. 16% bij patiënten met een subarachnoïdale bloeding. Deze relatief lage beschikbaarheid wordt toegeschreven aan een 'first-pass'-effect van ca. 85-90%.

Na orale toediening van 3 x 40 mg per dag gedurende 7 dagen heeft men geen verandering in de farmacokinetische gegevens betreffende absorptie en eliminatie waargenomen. Cumulatie van nimodipine in het plasma is niet te verwachten. Bij orale toediening van 40 en 80 mg bleek het verband tussen dosis en oppervlak onder de curve lineair te zijn.

Distributie

Het schijnbare verdelingsvolume is 0,9-1,7 l/kg. Nimodipine wordt voor 99% aan plasma-eiwit gebonden.

Plasmaconcentratieverloop bij patiënten met een subarachnoïdale bloeding

Bij continue i.v. infusie van 2 mg per uur gedurende 7-14 dagen aan patiënten met een subarachnoïdale bloeding bereikte de gemiddelde nimodipine concentratie waarden van 15-72 microgram/l. Na orale toediening van 4x daags 60 mg of 6x daags 45 mg aan dezelfde patiënten was de concentratie 1 uur na toediening 7-96 microgram/l.

Biotransformatie

Na absorptie wordt nimodipine volledig gemetaboliseerd (dehydrogenering, oxidatieve de-methylering, hydrolyse, hydroxylering, reductie, glucuronidering) in de lever en vervolgens via gal en urine geëlimineerd. De metabolieten zijn nauwelijks of niet werkzaam.

Eliminatie

De eliminatiefase kent twee eliminatiehalfwaardetijden: de dominante is ca. 1 uur en de terminale is ca. 5 uur. De totale lichaamsklaring is 0,6-1,9 l/uur/kg. Bij ouderen is een verminderde klaring te verwachten; hierdoor is er bij zesmaal daagse dosering kans op cumulatie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij proefdieren zijn geen aanwijzingen gevonden voor een veiligheidsrisico voor de mens. Dit is gebaseerd op gegevens uit farmacologische studies met betrekking tot de veiligheid en gegevens over toxiciteit na herhaalde toediening, genotoxiciteit en carcinogeniteit. In dierstudies met betrekking tot de reproductie zijn in ratten bij hoge doseringen een verlengde zwangerschapsduur, complicaties bij het werpen en een verhoogde foetale en neonatale sterfte waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethanol, macrogol 400, natriumcitraat.2H₂O (E331), citroenzuur (E330), water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Vermenging van de Nimotop oplossing voor infusie met andere infusievloeistoffen kan onder statische omstandigheden aanleiding geven tot uitkristallisatie in het infuussysteem. Daarom mag de infusiepomp na het in werking stellen in geen geval worden stilgezet.

De oplossing niet toevoegen aan een infuuszak of -fles en niet mengen met andere geneesmiddelen.

Aangezien het werkzame bestanddeel van Nimotop oplossing voor infusie adsorbeert aan PVC, mogen uitsluitend polyethyleen infusieslangen worden gebruikt.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

De oplossing voor infusie moet gedurende de toepassing tegen direct zonlicht worden beschermd, maar is tot 10 uur stabiel in diffuus dag- en kunstlicht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Infusievloeistof (0,02%) in een handelsverpakking met 5 flacons à 50 ml met 5 infusieslangen voorzien van CE-markering. De infusievloeistof is verpakt in een bruinglazen flacon met chloorbutylrubber stop.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Nimotop oplossing voor infusie mag niet worden toegevoegd aan een infuuszak of -fles en mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen.

Om de stop goed door te kunnen prikken wordt aangeraden dunne, scherpe injectienaalden te gebruiken. Gebruik geen dikke injectienaalden omdat daardoor de stop beschadigd kan worden en in de flacon kan worden gedrukt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer B.V., Siriusdreef 36, 2132 WT Hoofddorp

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nimotop 0,2 mg/ ml, oplossing voor infusie is in het register ingeschreven onder RVG 12061.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 juni 1989

Datum van laatste verlenging: 6 juni 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 4 januari 2013

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 1 augustus 2022