

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nimotop 30 mg tabletten
Nimotop 10 mg/50 ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 tablet Nimotop bevat : nimodipine 30 mg.
1 flesje met 50 ml Nimotop oplossing voor infusie bevat 10 mg nimodipine in 50 ml alcoholisch oplosmiddel.

Hulpstof met bekend effect: Dit geneesmiddel bevat 23 mg natrium en 10g ethanol per 50ml fles.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten voor orale toediening.

Heldere oplossing voor intraveneuze infusie of intracisternale instillatie + infuuslang.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nimotop kan de ischemische neurologische letsels alsmede de letaliteit ten gevolge van cerebrale vasospasmen na subarachnoïdale bloeding van aneurysmale oorsprong, bij profylactische of therapeutische toediening, verminderen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Tenzij anders voorgeschreven, wordt de volgende dosering aanbevolen:

Tabletten

Na een voorafgaande behandeling (infuus) met Nimotop oplossing voor infusie (gedurende 5 tot 14 dagen) wordt nog een verdere dagdosis van 6 x 2 tabletten (6 x 60 mg nimodipine) gedurende 7 dagen aanbevolen.

Een sterk verminderde leverfunctie, vooral levercirrose, kan resulteren in een verhoogde biologische beschikbaarheid van nimodipine als gevolg van een geringere eerstestapagecapaciteit en een lagere metabole klaring. De effecten en bijwerkingen, bijv. daling van de bloeddruk, kunnen bij die patiënten meer uitgesproken zijn.

In dergelijke gevallen moet de dosis worden verlaagd en indien nodig moet worden overwogen om de behandeling stop te zetten.

Intraveneus infuus

Bij het begin van de behandeling, gedurende 2 uur 1 mg = 5 ml Nimotop per uur (± 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lichaamsgewicht/uur). Wanneer de tolerantie goed is, in het bijzonder wanneer er geen sterke bloeddrukdaling optreedt, kan men de dosis na het 2de uur verhogen tot 2 mg = 10 ml Nimotop per uur (± 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lichaamsgewicht/uur). Bij patiënten met een lichaamsgewicht duidelijk lager dan 70 kg en/of een labiel bloeddrukverloop, kan men beginnen met een dosering van 0,5 mg = 2,5 ml Nimotop per uur.

Patiënten met voorafbestaande nieraandoening of onder behandeling met nefrotoxische geneesmiddelen dienen tijdens de intraveneuze Nimotop-behandeling nauwkeurig gecontroleerd te worden. Wanneer intolerantieverschijnselen optreden, dient men te overwegen de behandeling te beëindigen.

Bij ernstige nier- of leverfunctiestoornissen, in het bijzonder levercirrhose, kan de biologische beschikbaarheid van nimodipine verhoogd zijn en kunnen zijn werkingen en ongewenste effecten (bv. bloeddrukverlaging) sterker optreden. In zulke gevallen moet de dosis, afhankelijk van de bloeddrukcontroles, verlaagd worden. Indien noodzakelijk dient te worden overwogen de Nimotop toediening te beëindigen.

Intracisternale instillatie

20 ml van een verdunde Nimotop oplossing (1 ml Nimotop en 19 ml Ringer-oplossing). Deze verdunde Nimotop oplossing dient ten laatste 10 minuten na de bereiding gebruikt te worden.

Duur van de behandeling

- profylactische toediening :
de intraveneuze behandeling mag niet later dan 4 dagen na de hemorragie beginnen en moet verdergezet worden in de periode met het grootste risico voor het optreden van vasospasmen, t.t.z. tot de 10de à 14de dag na de subarachnoïdale bloeding.
Na het stopzetten van de infuusbehandeling raadt men aan gedurende ± 7 dagen oraal verder te behandelen met 6 x 2 Nimotop tabletten (6 x 60 mg nimodipine) per dag, met tussenpozen van 4 uur.
- therapeutische toediening :
wanneer reeds ischemische neurologische stoornissen ten gevolge van vasospasmen na subarachnoïdale bloeding aanwezig zijn, zou men de infuusbehandeling zo vroeg mogelijk moeten beginnen en gedurende minimum 5 dagen, maximum 14 dagen verderzetten.
Men raadt aan onmiddellijk daarna gedurende ongeveer 7 dagen oraal te behandelen met 6 x 2 Nimotop tabletten (6 x 60 mg nimodipine) per dag, toe te dienen met tussenpozen van 4 uur.

Wanneer gedurende de therapeutische of profylactische behandeling met Nimotop, de oorzaak van de bloeding heelkundig behandeld wordt, moet de post-operatieve intraveneuze behandeling met Nimotop gedurende ten minste 5 dagen verdergezet worden.

Pediatrische patiënten

Veiligheid en werkzaamheid van nimodipine zijn niet vastgesteld bij patiënten onder de 18 jaar.

Wijze van toediening

Tabletten :

Over het algemeen slikt men de Nimotop tabletten zonder te kauwen met een beetje vloeistof in, onafhankelijk van de maaltijden. De tijdsduur tussen twee opeenvolgende innamen mag niet minder dan 4 uur bedragen.

De inname van de Nimotop tabletten gebeurt best niet met pompelmoessap (zie rubriek “Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”).

Oplossing voor infusie :

Bij intraveneus infuus wordt Nimotop via een centrale katheter met een infuuspomp toegediend, met behulp van een drieweg afsluitkraan samen met een co-infuus oplossing in een verhouding Nimotop:co-infuus van ongeveer 1:4.

Voor de geschikte co-infuus oplossingen zie rubriek 6.2 “Gevallen van onverenigbaarheid”.

Het wordt aangeraden de toediening van Nimotop verder te zetten tijdens narcose, heelkundige ingreep en angiografie.

Intracisternale instillatie :

Bij een heelkundige ingreep kan een verdunde Nimotop-oplossing op lichaamstemperatuur, intracisternaal geïnstilleerd worden. Het is aan de neurochirurg om te bepalen in welke gevallen deze toedieningsvorm wenselijk is.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen..

Het gebruik van nimodipine in combinatie met rifampicine is gecontra-indiceerd omdat de werkzaamheid van nimodipine significant kan dalen bij concomitante toediening met rifampicine (zie “Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”).

Voor Nimotop tabletten: Concomitant gebruik van nimodipine per os en de anti-epileptica fenobarbital, fenytoïne en carbamazepine is gecontra-indiceerd omdat de werkzaamheid van nimodipine significant kan dalen (zie “Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is aangewezen bij patiënten met hypotensie (systolische bloeddruk lager dan 100 mmHg).

Hoewel een behandeling met nimodipine niet gepaard blijkt te gaan met een stijging van de intracraniale druk, wordt toch een nauwgezette monitoring aanbevolen in die gevallen of als het vochtgehalte in het hersenweefsel verhoogd is (veralgemeend hersenoedeem).

Bij patiënten met instabiele angina of binnen 4 weken na een acuut myocardinfarct moeten artsen het mogelijke risico (bijv. verminderde coronaire perfusie en myocardischemie) afwegen tegen de voordelen (bijv. betere perfusie van de hersenen).

Nimotop tabletten:

Nimodipine wordt gemetaboliseerd via het cytochroom P450 3A4 systeem. Geneesmiddelen die gekend zijn om dit enzymstelsel te induceren of inhiberen kunnen hierdoor het first pass effect of de klaring van nimodipine wijzigen (zie “Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”, zie “Dosering en wijze van toediening - patiënten met leverinsufficiëntie”).

Geneesmiddelen die het cytochroom P450 3A4 systeem inhiberen en bijgevolg kunnen leiden tot verhoogde plasmaconcentraties aan nimodipine zijn:

- macrolide antibiotica (vb. erythromycine)
- anti-HIV protease inhibitoren (vb. ritonavir)

- azol antimycotica (vb. ketoconazol)
- de antidepressiva nefazodone en fluoxetine
- quinupristine / dalfopristine
- cimetidine
- valproïnezuur

Bij co-administratie met deze geneesmiddelen, dient de bloeddruk te worden gemonitord en, indien nodig, moet een vermindering van de Nimotop dosis worden overwogen.

Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten met leverfunctiestoornissen en ernstige nierinsufficiëntie (een dosisaanpassing kan in deze gevallen nodig zijn, zie rubriek “Dosering en wijze van toediening”).

In geval van cardiovasculaire aandoeningen is klinische opvolging en ECG nodig, wanneer het geneesmiddel voorgeschreven wordt bij patiënten met evolutieve hartinsufficiëntie of stoornissen van de intracardiale geleiding.

Nimotop oplossing voor infusie bevat ethanol:

Een dosis van 10 ml van dit geneesmiddel per uur toegediend aan een volwassene die 70 kg weegt, zou resulteren in blootstelling aan 28 mg / kg / u ethanol, wat een stijging van de alcoholconcentratie in het bloed (BAC) met ongeveer 4 mg / 100 ml kan veroorzaken. Ter vergelijking: voor een volwassene die een glas wijn of 500 ml bier drinkt, is de BAG waarschijnlijk ongeveer 50 mg / 100 ml.

Dat kan schadelijk zijn voor mensen met alcoholisme of een verminderd alcoholmetabolisme en daar moet rekening mee worden gehouden bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, kinderen en hoogrisicogroepen zoals patiënten met leverlijden of epilepsie.

De hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel kan de effecten van andere geneesmiddelen beïnvloeden (zie ook “Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”).

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die b.v. propyleenglycol of ethanol kan leiden tot ophoping van ethanol en nadelige effecten veroorzaken, vooral bij jonge kinderen met een lage of onvolgroeide stofwisselingscapaciteit

Omdat dit geneesmiddel langzaam wordt toegediend door middel van continue infusie, kunnen de effecten van alcohol verminderd zijn.

Nimotop oplossing voor infusie bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 23 mg natrium per 50ml fles, overeenkomend met 1,15% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

De nierfunctie kan verslechteren als potentieel nefrotoxische geneesmiddelen (bijv. aminoglycosiden, cefalosporines, furosemide) tegelijkertijd worden gegeven, en ook bij patiënten bij wie de nierfunctie al verminderd is. De nierfunctie moet in dergelijke gevallen zorgvuldig worden gecontroleerd, en als een verslechtering wordt vastgesteld, moet worden overwogen om de behandeling stop te zetten (zie “Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”).

Gelieve ook rubriek 6.6 “Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies” aandachtig te lezen voor toediening van de Nimotop oplossing voor infusie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die interageren met nimodipine:

Fluoxetine (Nimotop tabletten en oplossing)

De steady-state concomitante toediening van nimodipine met het antidepressivum fluoxetine leidde tot een toename met ongeveer 50% van de nimodipine plasmaspiegels. De blootstelling aan fluoxetine was uitgesproken gedaald, maar de blootstelling aan zijn actieve metaboliet norfluoxetine was niet beïnvloed (Zie “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Nortriptyline (Nimotop tabletten en oplossing)

De steady-state concomitante toediening van nimodipine met nortriptyline leidde tot een lichte stijging van de nimodipine blootstelling, terwijl de nortriptyline plasmaspiegels onbeïnvloed bleven.

Cytochroom P450 3A4 systeem inhibitoren / inductoren (Nimotop tabletten)

Nimodipine wordt gemetaboliseerd via het cytochroom P450 3A4 systeem, dat zich zowel in de intestinale mucosa als in de lever bevindt. Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze dat enzymstelsel remmen of induceren, kunnen dus de eerste passage of de klaring van nimodipine wijzigen (zie “Dosering en wijze van toediening - Patiënten met leverinsufficiëntie”).

Zowel de mate als de duur van de interacties moet in acht genomen worden bij gelijktijdige toediening van nimodipine met volgende geneesmiddelen:

Rifampicine

Volgens de ervaring met andere calciumantagonisten, is te verwachten dat rifampicine op grond van zijn enzyme-inducerende werking de metabolisatie van nimodipine versnelt. Daardoor zou de werkzaamheid van Nimotop significant afgezwakt kunnen zijn, wanneer ze samen met rifampicine toegediend worden. Het gebruik van Nimotop in combinatie met rifampicine is daarom gecontraïndiceerd (zie “Contra-indicaties”).

Anti-epileptica die het cytochroom P450 3A4-systeem induceren, zoals fenobarbital, fenytoïne of carbamazepine

Voorafgaande chronische toediening van de anti-epileptica fenobarbital, fenytoïne of carbamazepine leidt tot een uitgesproken vermindering van de biobeschikbaarheid van oraal toegediende nimodipine. Concomitant nimodipineen van deze anti-epileptica is derhalve tegenaangewezen (zie “Contra-indicaties”).

Bij co-administratie met de volgende inhibitoren van het cytochroom P450 3A4 systeem, dringt zich een monitoring van bloeddruk van de patiënt op en, indien nodig, dient een aanpassing van de nimodipine dosis overwogen te worden (zie “Dosering en wijze van toediening”).

Macrolide antibiotica (vb. erythromycine)

Er zijn geen interactiestudies tussen nimodipine en macrolide antibiotica uitgevoerd. Bepaalde macrolide antibiotica zijn gekend om het cytochroom P450 3A4 systeem te inhiberen en de mogelijkheid voor interactie kan niet worden uitgesloten tot op heden. Daarom zouden macrolide antibiotica niet samen met nimodipine gebruikt mogen worden (zie “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Ondanks zijn structurele gelijkenis aan de macrolide antibiotica, vertoont azithromycine geen CYP3A4 inhibitie.

Anti-HIV protease inhibitoren (vb. ritonavir)

Er zijn geen formele studies uitgevoerd om de potentiële interactie tussen nimodipine en anti-HIV protease inhibitoren na te gaan. Geneesmiddelen van deze klasse zijn gekend als sterke inhibitoren van het cytochroom P450 3A4 systeem. Daarom kan de mogelijkheid voor een duidelijke en klinisch relevante stijging van de nimodipine plasma concentraties na co-administratie met deze protease inhibitoren niet uitgesloten worden (zie “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Azole antimycotica (bijv. ketoconazol)

Een formele interactie studie om de potentiële interactie tussen nimodipine en ketoconazole na te gaan, is nog niet uitgevoerd. Azole antimycotica zijn gekend voor hun inhibitie van het cytochroom P450 3A4 systeem en verschillende interacties zijn gerapporteerd voor andere dihydropyridine calcium antagonist. Daarom kan, bij co-administratie met oraal nimodipine, een substantiële toename in de systemische biologische beschikbaarheid van nimodipine, te wijten aan een verlaagd first-pass metabolisme, niet uitgesloten worden (zie “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Nefazodone

Er zijn geen formele studies uitgevoerd om de potentiële interactie tussen nimodipine en nefazodone na te gaan. Dit antidepressivum is een gekende sterke inhibitor van cytochroom P450 3A4. Daardoor is een potentiële toename in de nimodipine plasma concentraties, bij co-administratie met nefazodone niet uit te sluiten (zie “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Quinupristine / dalfopristine

Gebaseerd op de ervaring met de calcium-antagonist nifedipine, kan co-administratie van quinupristine / dalfopristine leiden tot verhoogde plasma concentraties aan nimodipine (zie “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Cimetidine

De gezamenlijke toediening van de H₂-antagonist cimetidine kan leiden tot een toename in de nimodipine plasma concentratie (zie “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Valproïnezuur

Gelijktijdige toediening van het anticonvulsivum valproïnezuur kan een verhoging van de nimodipine-plasmaconcentratie veroorzaken (zie “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Effecten van nimodipine op andere geneesmiddelen:

Zidovudine

In een studie bij de aap leidde gelijktijdige toediening van de anti-HIV substantie zidovudine i.v. en nimodipine als i.v. bolus tot een significante toename van de oppervlakte onder de curve (AUC) van zidovudine en een verlaging van zijn distributievolume en clearance.

Bloeddrukverlagende geneesmiddelen

Nimodipine kan het bloeddrukverlagende effect verhogen van concomitant toegediende antihypertensiva zoals:

- diuretica,
- β -blokkers
- ACE inhibitoren,
- A₁-antagonisten,
- andere calciumantagonisten
- α -adrenerge blokkerende geneesmiddelen,
- PDE5 inhibitoren,
- α -methyldopa

Wanneer dit type combinatie echter onontbeerlijk is, dringt zich een bijzonder zorgvuldige monitoring van de patiënt op.

Beta-blokkers (Nimotop oplossing)

Gelijktijdige intraveneuze toediening van bètablokkers kan de negatieve inotrope werking potentiëren, wat kan leiden tot gedecompenseerd hartfalen.

Potentieel nefrotoxische geneesmiddelen (Nimotop oplossing)

Bij gelijktijdige toediening van potentieel nefrotoxische geneesmiddelen (bv. aminoglycosides, cefalosporines, furosemide), alsook bij patiënten met beperkte nierfunctie, kan de nierfunctie nog verslechteren. In dergelijke gevallen dient de nierfunctie nauwkeurig gecontroleerd te worden en indien de nierfunctie verslechtert, dient overwogen te worden de behandeling te beëindigen.

Andere vormen van interactie:

Daar de Nimotop oplossing 23,7 % vol-% alcohol bevat, dient men rekening te houden met mogelijke interacties met geneesmiddelen die geen alcohol verdragen (zie “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Geneesmiddel-voeding interacties:

Pompelmoessap (Nimotop tabletten):

Pompelmoessap inhibeert het cytochroom P 450 3A4 systeem. Toediening van dihydropyridine calcium antagonisten samen met pompelmoessap resulteert dus in verhoogde plasmaconcentraties en een verlengde actie van nimodipine te wijten aan een verlaagd first-pass metabolisme of een verminderde klaring.

Het bloeddrukverlagende effect kan bijgevolg worden versterkt. Na inname van pompelmoessap kan dit effect voor minstens 4 dagen na de laatste inname van het pompelmoessap blijven aanhouden.

Inname van pompelmoes / pompelmoessap is daarom te vermijden wanneer nimodipine wordt ingenomen (zie “Dosering en wijze van toediening”).

Aangetoonde uitgesloten interacties:

De gelijktijdige steady-state toediening van nimodipine aan patiënten onder chronische haloperidol behandeling gaf geen aanduidingen voor een wisselwerkingspotentieel tussen beide substanties.

Concomitante toediening van orale nimodipine en diazepam, glibenclamide, indomethacine, ranitidine en warfarine gaven geen aanduiding voor een wisselwerkingspotentieel tussen de substanties.

Een in-vitro-studie toonde aan dat therapeutische concentraties propranolol in het plasma de nimodipine-binding niet beïnvloeden.

In de tot op heden doorgevoerde studies werd bij gelijktijdige behandeling met nimodipine en digoxine geen verhoging van de digoxine-plasmaspiegels vastgesteld. Men moet niettemin wel letten op eventuele symptomen van digoxine-overdosering. Het is aanbevolen de plasmaspiegels in voorkomend geval te meten en indien nodig de glycoside-dosis te verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen. Indien nimodipine tijdens de zwangerschap toegediend dient te worden, moeten de voordelen en de mogelijke risico's dan ook zorgvuldig worden afgewogen volgens de ernst van het klinische beeld.

Nimotop oplossing voor infusie bevat 23,7 vol. % alcohol waarmee rekening dient gehouden te worden bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven.

Borstvoeding

Nimodipine en zijn metabolieten zijn teruggevonden in moedermelk in concentraties van dezelfde grootteorde als deze in het overeenkomstige plasma van de moeder. Moeders die borstvoeding geven, krijgen de raad om hun baby geen borstvoeding te geven terwijl ze het geneesmiddel innemen.

Vruchtbaarheid:

In enkele gevallen van in-vitrofertilisatie werden calciumantagonisten in verband gebracht met reversibele biochemische veranderingen van het kopje van de spermatozoa, die zouden kunnen resulteren in een verminderde functie van het sperma. De relevantie van die bevindingen bij een kortetermijnbehandeling is niet bekend.

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

In principe kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken worden verstoord als gevolg van het mogelijke optreden van duizeligheid. Bij gebruik van nimodipine oplossing voor infusie zal die invloed niet van belang zijn.

4.8 Bijwerkingen

De frequenties van de bijwerkingen die met nimodipine werden gerapporteerd en die in de onderstaande tabellen worden samengevat, zijn gebaseerd op klinische studies met nimodipine in de indicatie aSAH gerangschikt volgens CIOMS III-frequentie categorieën (placebogecontroleerde studies: nimodipine N = 703; placebo N = 692; ongecontroleerde studies: nimodipine N = 2496; status: 31 aug 2005). Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen in dalende volgorde van ernst gepresenteerd.

Frequenties worden gedefinieerd als:

- zeer vaak ($\geq 1/10$),
- vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$),
- soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$),
- zelden ($\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$),
- zeer zelden ($< 1/10000$).

Klinische beschrijving	Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)	Zeet zelden ($< 1/10.000$)
Bloed- en Lymfestelselaandoeningen				
Veranderingen in aantal bloedcellen		Thrombocytopenie		
Immuunsysteemaandoeningen				
Acute overgevoelighedsreactie		Allergische reactie Huiduitslag		
Zenuwstelselaandoeningen				
Niet-specifieke cerebrovasculaire symptomen		Hoofdpijn, duizeligheid		
Hartaandoeningen				
Niet-specifieke aritmieën		Tachycardie	Bradycardie	
Bloedvataandoeningen				
Niet-specifieke cardiovasculaire		Hypotensie Vasodilatatie		

Klinische beschrijving	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)
symptomen				
Maagdarmstelselaandoeningen				
Gastro-intestinale symptomen		Nausea	Ileus	
Lever- en galaandoeningen				
Milde tot matige leverreacties			voorbijgaande stijging van leverenzymen	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				
Toedieningsplaats reactie			Injectie en infusie plaats reacties Infusieplaats (thrombo-)flebitis	

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 nationale meldsysteem:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
E-mail : crpv@chru-nancy.fr
Tél : (+33) 3.83.65.60.85 / 87

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu
Tél. : (+352) 247-85592

Lien pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Overdosering

Symptomen van intoxicatie

Te verwachten symptomen bij een acute overdosering zijn sterke daling van de bloeddruk, tachycardie of bradycardie en (na orale toediening) gastro-intestinale klachten en nausea.

Behandeling van intoxicatie

In geval van een acute overdosering moet de behandeling met nimodipine onmiddellijk worden stopgezet. Er moeten spoedmaatregelen worden genomen naargelang van de symptomen. Als de substantie per os werd ingenomen, moet een maagspoeling met toevoeging van actieve kool worden overwogen als urgente therapeutische maatregel. Als er een sterke bloeddrukdaling is, kan dopamine of noradrenaline intraveneus worden toegediend. Aangezien er geen specifiek antidotum bekend is, zal de verdere behandeling van andere bijwerkingen afhangen van de meest uitgesproken symptomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: calciumantagonist, behorend tot de 1,4-dihydropyridine groep.

ATC code: C08 CA06

De contractie van gladde spiercellen is afhankelijk van calciumionen die deze cellen binnenstromen tijdens de depolarisatie als trage ionische transmembranaire stromen. Nimodipine inhibeert de calciumionen transfer in deze cellen en inhibeert aldus de contractie van vasculaire gladde spieren. Bij dierenexperimenten had nimodipine een groter effect op de cerebrale arteriën dan op arteriën elders in het lichaam. Waarschijnlijk komt dit doordat nimodipine sterk lipofiel is, waardoor het de bloed-hersen barrière kan passeren.

Concentraties van 12,5 ng/ml nimodipine zijn gedetecteerd in het cerebrospinale vocht bij patiënten met subarachnoïdale bloeding (SAH) die behandeld zijn met nimodipine.

Nimotop oefent op cerebraal gebied een anti-vasoconstrictorisch en anti-ischemisch effect uit.

De vasoconstrictie, in vitro veroorzaakt door diverse vaso-actieve substanties (bv. serotonine, prostaglandine, histamine) alsmede door het bloed en zijn afbraakproducten, kan door Nimotop vermeden of uitgeschakeld worden. Nimodipine heeft ook neurofarmacologische en psychofarmacologische eigenschappen.

Klinisch onderzoek bij patiënten lijdend aan acute cerebrale irrigatiestoornissen heeft aangetoond dat Nimotop de cerebrale vaten verwijdt en de cerebrale doorbloeding verhoogt, waarbij de toegenomen perfusie in de beschadigde en minder geïrrigeerde gedeelten van de hersenen over het algemeen sterker is dan in de gezonde gedeelten. Dit was vooral duidelijk bij cerebrale vasculaire spasmen na subarachnoïdale bloeding.

De ischemische neurologische beschadiging bij patiënten met subarachnoïdale bloeding en de mortaliteit worden significant verminderd door behandeling met nimodipine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De oraal toegediende actieve substantie nimodipine wordt bijna volledig geabsorbeerd. *Nimodipine wordt bij de mens voor minstens 50 % geabsorbeerd.*

De onveranderde actieve substantie en zijn vroege “first pass” metabolieten worden reeds na 10-15 minuten na inname van de tablet in het plasma gedetecteerd. Na orale toediening van meerdere doses (3 x 30 mg/dag), bedraagt de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) 7,3 – 43,2 ng/ml bij bejaarden. Deze concentraties worden bereikt na 0,6 – 1,6 uur (t_{max}). Bij een enkele dosis van 30 mg en 60 mg bij jonge individuen bedraagt de gemiddelde maximale plasmaconcentratie respectievelijk 16 ± 8 ng/ml

en 31 ± 12 ng/ml. De maximale plasmaconcentratie en de oppervlakte onder de curve (AUC) nemen dosisafhankelijk proportioneel toe tot bij de hoogste dosis in de test (90 mg).

Bij een continu infuus van 0,03 mg/kg/h worden gemiddelde steady-state plasmaconcentraties van 17,6 – 26,6 ng/ml bereikt. Na intraveneuze bolus injecties daalt de nimodipine plasmaconcentratie in twee fasen met halfwaardetijden van 5 - 10 minuten en ongeveer 60 minuten. Het distributievolume (V_{ss} , 2-compartimenten model) voor IV toediening is berekend op 0,9 – 1,6 l/kg lichaamsgewicht. De totale (systemische) klaring bedraagt 0,6 – 1,9 l/h/kg.

Eiwitbinding en distributie

Nimodipine is voor 97 – 99 % gebonden aan eiwitten. In dierenexperimenten passeerde de radioactiviteit van [14 C]-nimodipine de placenta barrière. Gelijkwaardige distributie is aannemelijk bij mensen, dit is echter niet experimenteel aangetoond. De concentratie aan nimodipine en/of zijn metabolieten in ratmelk is veel hoger dan deze in moederplasma. Nimodipine concentraties in menselijke moedermelk waren gelijkaardig aan de overeenkomstige plasmaconcentraties van de moeder.

Na orale en IV toediening wordt nimodipine in cerebrospinaal vocht gedetecteerd in concentraties van ongeveer 0,5 % van de gemeten plasma concentraties. Dit komt ongeveer overeen met de vrije (ongebonden) plasmaconcentratie.

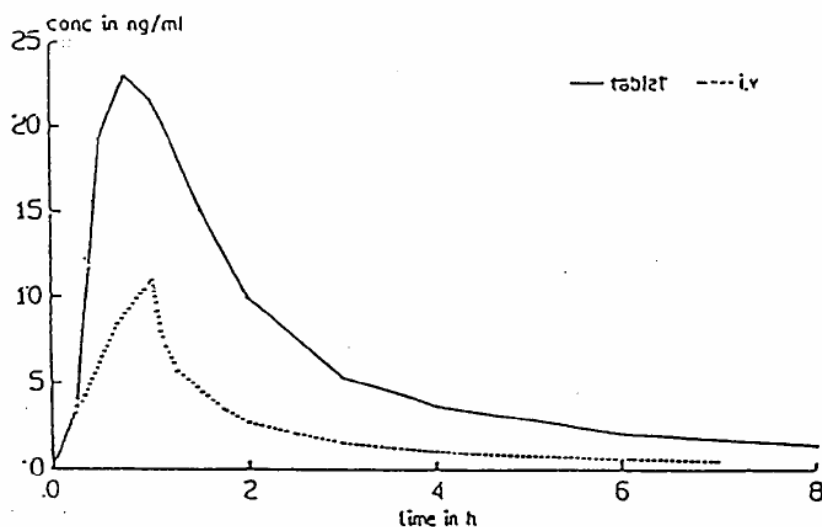
Metabolisme, eliminatie en excretie

Nimodipine wordt metabool geëlimineerd via het cytochroom P450 3A4 systeem. Dit gebeurt hoofdzakelijk door dehydrogenatie van de dihydropyridine ring en oxidatieve estersplitsing. Oxidatieve estersplitsing, hydroxylering van de 2- en 6-methylgroepen en glucuronidatie als conjugatie-reactie zijn verdere belangrijke metabole stappen. De drie primaire metabolieten die voorkomen in plasma vertonen geen of slechts therapeutisch niet-belangrijke residuele activiteit.

Effecten op leverenzymen door inductie of inhibitie zijn niet-gekend. Bij mensen worden de metabolieten voor ongeveer 50 % renaal en 30 % via de gal uitgescheiden.

De eliminatiekinetiek is lineair.

De halfwaardetijd voor nimodipine bedraagt tussen 1,1 en 1,7 uur. De uiteindelijke halfwaardetijd van 5-10 uur is van geen belang voor het dosage interval te bepalen.



Gemiddelde nimodipine plasmaconcentratie curves na orale toediening van 30 mg in tabletvorm, en na intraveneuze infusie van 0,015 mg/kg gedurende 1 uur (n = 24 bejaarde vrijwilligers).

Biologische beschikbaarheid

De absolute biologische beschikbaarheid is 5 – 15 %, te wijten aan het sterke first pass metabolisme (ongeveer 85 – 95 %).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens gebaseerd op conventionele toxiciteitstudies bij enkele dosis en bij herhaalde toediening, genotoxiciteit, carcinogeniciteit en mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid, vertonen geen speciaal risico voor mensen. Bij zwangere ratten verhinderen doseringen van 30 mg/kg/dag en meer foetale groei en resulteerde in een verlaagd foetaal gewicht. Bij 100 mg/kg/dag is embryoletaliteit waargenomen. Er werd geen evidentie voor teratogeniciteit vastgesteld. Bij konijnen is geen embryotoxiciteit en teratogeniciteit vastgesteld bij doseringen tot 10 mg/kg/dag. In één peri-postnatale studie bij ratten werd mortaliteit en vertraagde fysische ontwikkeling vastgesteld bij doseringen van 10 mg/kg/dag en meer. Deze bevindingen werden niet bevestigd in daaropvolgende studies.

Toxicologische eigenschappen

Acute toxiciteit

Soort	geslacht	Toedieningswijze	LD ₅₀ mg/kg	Betrouwbaarheidsinterval voor p ≤ 0,05
Muis	mannelijk	Oraal	3562	(2746 - 4417)
Muis	mannelijk	Intraveneus	33	(28 - 38)
Rat	mannelijk	Oraal	6599	(5118 – 10003)
Rat	mannelijk	Intraveneus	16	(14 – 18)
Konijn	Vrouwelijk	Oraal	± 5000	
Konijn	Vrouwelijk	Intraveneus	± 2,5	
Hond	Vrouwelijk en mannelijk	Oraal	Tussen 1000 en 2000	
Hond	Vrouwelijk en mannelijk	Intraveneus	± 4,5	

Het verschil in LD₅₀ waarden na orale en intraveneuze toediening toont aan dat na orale toediening van hoge doseringen, in de vorm van suspensie, de absorptie van de actieve substantie niet volledig of vertraagd is. Na orale toediening zijn vergiftigingsverschijnselen enkel bij muis en rat geobserveerd. Deze symptomen omvatten: lichte cyanosis, sterk verminderd bewegingsvermogen en ademnood. Na intraveneuze toediening zijn deze vergiftigingsverschijnselen geobserveerd bij alle bestudeerde soorten, bovendien zijn ook tonisch-clonische convulsies waargenomen.

Subacute tolerantiestudies over 3 en 4 weken na intraveneuze toediening:

Aan groepen van 10 mannelijke en 10 vrouwelijke Wistar ratten werd nimodipine over een periode van 3 weken toegediend in doseringen van 0,06, 0,2 en 0,6 mg/kg. De substantie was geëmulsiëerd in een 10 % Cremophor oplossing en geïnjecteerd in de caudale ader. Alle dieren overleefden de behandelingsperiode zonder enig klinisch symptoom. De bloed- en urinetesten toonden geen enkel toxisch effect aan van nimodipine tot een dosis van 0,6 mg/kg. Autopsie op de bestudeerde dieren, na het einde van de behandeling toonde aan dat de nieren van de mannelijke ratten significant zwaarder waren.

Histopathologisch onderzoek op de nieren en op alle andere orgaansystemen toonde echter geen pathologische bevindingen aan. Lokale tolerantie op de plaats van de injectie, was ook goed. Zonder rekening te houden met de verschillen tussen de geslachten kan worden gesteld dat doseringen tot 0,2

mg/kg, éénmaal daags intraveneus toegediend, gedurende een periode van 3 weken, zonder toxische effecten verdragen kan worden.

Systemische en lokale tolerantie werden nagegaan in een 4-weekse toxiciteitsstudie met intraveneuze toediening bij honden. De substantie werd toegediend in doseringen van 0,02, 0,06 en 0,2 mg/kg in een mengsel van ethanol en polyethyleenglycol 400. Klinische en laboratoriumtesten en ook macroscopische en histopathologische onderzoeken toonden geen enkele schade veroorzaakt door de substantie aan.

In een andere studie werd aan 2 mannelijke en 2 vrouwelijke beagles, 150 µg nimodipine/kg/h in een intraveneuze infusie gedurende 8 uur per dag, 7 dagen per week en dit 4 weken lang toegediend. De substantie werd opgelost in bovengenoemd mengsel en werd als bypass aan Ringer oplossing toegediend; aan 4 controle dieren werd dezelfde hoeveelheid solvent mengsel (placebo) via infusie toegediend. Nimodipine werd verdragen zonder ontwikkeling van klinische symptomen. In een tweede subacute studie bij honden werd een dosis van 1,2 mg/kg/dag gegeven via IV infusie gedurende 8 uur per dag (1,5 ml/kg/dag) en dit gedurende 4 weken. Deze veroorzaakte een uur na de infusie bloeddrukval en een toename van het hartritme. Hematologische en biochemische tests en urineanalyse toonden geen veranderingen, te wijten aan de testsubstantie, aan. Macroscopisch en histopathologisch onderzoek gaf ook geen pathologische bevindingen aan.

Subchronische tolerantie studies

Bij honden veroorzaakte een orale toediening van 10 mg/kg lichaamsgewicht een vermindering van het lichaamsgewicht, een daling van de hematocriet, hemoglobine en erythrocyten, de hartfrequentie was verhoogd en de bloeddruk werd beïnvloed door de substantie.

Chronische tolerantie studies

Ratten werden behandeld met nimodipine dat aan hun voeding werd toegevoegd. De dagelijkse dosis bedroeg tot ± 90 mg/kg/dag gedurende 2 jaar. Doseringen tot 15 mg/kg/dag werden goed verdragen zonder waarneembare schade door zowel mannelijk als vrouwelijke dieren. Er was geen evidentie voor oncogene effecten. De bovenvermelde doseringen werden gedurende 21 maanden aan muizen toegediend, ook via menging met hun voeding. Ook deze studie toonde geen tumorigene activiteit aan.

In een éénjarige studie bij honden werd de systemische tolerantie van doseringen tot 6,25 mg nimodipine /kg/dag onderzocht. Doseringen tot 2,5 mg/kg hadden geen schadelijk effect terwijl 6,25 mg/kg aanleiding gaf tot electrocardiografische veranderingen te wijten aan stoornissen in de myocardiale bloedstroom. Toch werden geen histopathologische veranderingen aan het hart waargenomen bij deze dosis.

Studies op reproductie toxicologie

Fertiliteitsstudies bij ratten

De vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten en de volgende generaties was niet aangetast bij doseringen tot 30 mg/kg/dag.

Embryotoxiciteitsstudies

Toediening van 10 mg/kg/dag aan zwangere ratten gedurende de embryogenese toonde geen schadelijke effecten aan. Doseringen van 30 mg/kg/dag en meer vertraagde de groei en veroorzaakte zo een verminderd foetaal gewicht. Bij 100 mg/kg/dag verhoogde het aantal embryo's dat afstierf in de uterus. Er werden geen teratogene effecten waargenomen.

Embryotoxiciteitsstudies bij konijnen, met orale doseringen tot 10 mg/kg/dag toonden geen teratogene of embryotoxische effecten aan.

Perinatale en postnatale ontwikkeling bij ratten

Om de perinatale en postnatale ontwikkeling te onderzoeken, werden studies bij ratten uitgevoerd met doseringen tot 30 mg/kg/dag. In één studie werden verhoogde perinatale en postnatale mortaliteit en vertraagde fysische ontwikkeling vastgesteld bij doseringen van 10 mg/kg/dag en meer. Deze bevindingen werden niet bevestigd in latere studies.

Speciale tolerantiestudies

Carcinogeniteitsstudies

Een levenslange studie waarbij doseringen tot 1800 ppm (ongeveer 90 mg/kg/dag) nimodipine via de voeding werden toegediend aan ratten gedurende 2 jaar, toonde geen potentieel oncogeen effect aan. Een lange termijnstudie waarbij muizen gedurende 21 maanden 500 mg/kg/dag oraal toegediend kregen, toonde niet aan dat nimodipine een potentieel oncogeen effect heeft.

Mutageniteitsstudies

Nimodipine is uitgebreid onderzocht op genotoxiciteit. Alle testen voor mutagene effecten en chromosomale mutaties waren negatief.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Nimotop 30 mg tabletten: microkristallijne cellulose - maïszetmeel - polyvidone 25 - crospovidone - magnesiumstearaat – hydroxypropyl methylcellulose - polyethyleenglycol 4000 - titaandioxide (E171) - ijzeroxide, geel (E172).

Nimotop 10 mg/50 ml oplossing voor infusie: ethanol - polyethyleenglycol – natriumcitraat – citroenzuur – water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geschikte co-infuus oplossingen en volumes zijn: ofwel glucose 5%-oplossing, natriumchloride 0,9 %-oplossing, Ringer-lactaat oplossing, Ringer-lactaat oplossing met magnesium, dextraan 40-oplossing of HAES® (poly(O-2-hydroxyethyl) zetmeel 6%, in een verhouding van ongeveer 1:4 (Nimotop:co-infuus).

Mannitol, humaan albumine of bloed zijn eveneens geschikt als co-infuus.

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

Gelieve ook rubriek 6.6 “Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies” aandachtig te lezen voor toediening van Nimotop oplossing voor infusie.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar voor tabletten

4 jaar voor oplossing voor infusie

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. De vervaldatum staat op de verpakking vermeld als EXP: maand - jaar. De vervaldatum is steeds de laatste dag van de aangegeven maand.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Het actieve bestanddeel van Nimotop is lichtgevoelig. Bewaring en gebruik van het product in het directe zonlicht moet dus vermeden worden.

Voor de Nimotop-oplossing wordt aanbevolen de primaire verpakking in de buitenverpakking te bewaren tot op het ogenblik van toediening. Wanneer de fles uit de buitenverpakking wordt gehaald: buiten invloed van direct zonlicht houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dozen met 50 tabletten Nimotop voor orale toediening, alsook eenheidsverpakking.

Fles met 10 mg nimodipine/50 ml oplossing voor intraveneuze toediening of intracisternale instillatie + infuusslang.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Vermits het actieve bestanddeel van Nimotop geabsorbeerd wordt door polyvinylchloride (PVC), wordt het aanbevolen polyethyleen-infuusslangen en -recipiënten te gebruiken.

Het is aangeraden licht-afschermende (ondoorzichtige, zwarte of bruine, gele of rode) infuuspompen, -spuiten en -slangen te gebruiken.

Blootgesteld aan diffuus dag- en kunstlicht is Nimotop gedurende 10 uur bruikbaar.

De Nimotop polyethyleenslang moet verbonden worden met de slang van het co-infuus en de centrale catheter door middel van de drieweg afsluitkraan.

Om de injectiestop correct te doorprikken, worden fijne injectienaalden aangeraden. **GEBRUIK GEEN** dikke infusienaalden omdat deze de stop kunnen beschadigen of breken en daardoor kan de stop in het flesje terechtkomen.

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

Bayer SA- NV
J.E. Mommaertsiaan 14
B-1831 Diegem (Machelen)

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nimotop 30 mg tabletten: BE144006
Nimotop 10 mg/50 ml oplossing voor infusie: BE144286

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 augustus 1988
Datum van laatste verlenging: 17 oktober 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste goedkeuring: 05/2021