

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nimotop 0,2 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Virkestoff: Nimodipin 0,2 mg/ml

Hjelpestoffer:

Etanol (96 %) 200 mg/ml

Natriumsitrat. Inneholder 0,46 mg natrium per milliliter.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Profylakse og terapeutisk behandling av nevrologisk deficit grunnet spasme etter subaraknoidale blødninger som skyldes aneurismer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Intravenøs infusjon

De første 2 timer: 1 mg = 5 ml/time (ca. 15 mikrogram/kg kroppsvekt/time). Tåles behandlingen godt, spesielt hvis det ikke er noen alvorlig blodtrykkssenkning, kan dosen økes etter 2 timer til 2 mg = 10 ml/time (ca. 30 mikrogram/kg kroppsvekt/time). For pasienter med betydelig lavere kroppsvekt enn 70 kg og/eller labilt blodtrykk er startdosen 0,5 mg = 2,5 ml/time. Preparatet gis også under anestesi, operasjon og angiografi.

Nimodipin infusjonsvæske gis som kontinuerlig intravenøs infusjon via et sentralt venekateter og en infusjonspumpe. Preparatet skal infunderes via en treveis stoppekran sammen med annen infusjon i forholdet ca. 1 + 4 (nimodipin + samtidig infusjon). Egnede væsker er glukose 50 mg/ml, natriumklorid 9 mg/ml, Ringer-laktat, Ringer-laktat med magnesium, dekstran 40, HAES® (poly(O-2-hydroksyetyl)stivelse 60 mg/ml). Mannitol, humant albumin eller blod er også egnet til samtidig infusjon.

Treveis stoppekran skal brukes til å koble polyetylenslangen med nimodipin til infusjonsslangen for den andre infusjonsvæsken og det sentrale venekateteret. NB! Preparatet må ikke blandes direkte med andre infusjonsvæsker eller andre legemidler.

Hos pasienter der redusert væsketilførsel er ønskelig kan infusjonsvæsken gis ufortynnet via et sentralt venekateter. Hvis fettløsning også skal administreres må denne gis i egen kanyler.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Nimodipin hos pasienter under 18 år har ikke blitt fastslått.

Varighet av behandlingen

- Profylaktisk behandling

Intravenøs behandling bør starte ikke senere enn 4 dager etter blødningen, og fortsettes i perioden med størst risiko for vasospasmer, dvs. inntil 10-14 dager etter blødningen. Deretter anbefales oral behandling med 6 x 60 mg nimodipin daglig (fire timers doseringsintervall) i 7 dager. Ved profylaktisk behandling, hvis blødningsårsaken behandles kirurgisk, bør postoperativ intravenøs nimodipinbehandling fortsettes i minst 5 dager.

- Terapeutisk behandling

Ved iskemisk nevrologisk forstyrrelse grunnet vasospasme etter subaraknoidale blødning bør behandlingen starte så raskt som mulig og fortsettes i minst 5 dager til maksimum 14 dager. Deretter anbefales oral behandling med 6 x 60 mg nimodipin daglig (fire timers doseringsintervall) i 7 dager. Ved terapeutisk behandling der blødningsårsaken behandles kirurgisk, bør postoperativ intravenøs nimodipinbehandling fortsettes i minst 5 dager.

4.3 Kontraindikasjoner

Nimotop infusjonsvæske skal ikke brukes ved overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hvis vanninnholdet i hjernevev er forhøyet (generalisert cerebralt ødem) eller det er vesentlig økning av intrakranielt trykk, skal preparatet brukes med forsiktighet. Selv om behandling med nimodipin ikke er vist å være forbundet med økt intrakranielt trykk, anbefales nøye overvåking i slike tilfeller eller ved forhøyet vanninnhold i hjernevev (generalisert cerebralt ødem).

Blodtrykket skal følges kontinuerlig under behandlingen. Forsterket blodtrykkssenkende effekt er rapportert ved samtidig administrering av antihypertensiva (se pkt. 4.5).

Forsiktighet utvises hos pasienter med hypotensjon (systolisk trykk <100 mm Hg).

Mulig risiko (f.eks. redusert perfusjon av koronararteriene og myokardiskemi) bør vurderes mot mulig nytte (f.eks. bedret cerebral perfusjon) hos pasienter med ustabil angina eller pasienter som i løpet av de 4 siste ukene har hatt akutt hjerteinfarkt.

Forsiktighet må utvises ved nedsatt lever- og nyrefunksjon og ved samtidig behandling med potensielt nefrotoksiske legemidler. Nyrefunksjonen kan svekkes ved samtidig administrering av potensielt nefrotoksiske legemidler (f.eks. aminoglykosider, cefalosporiner, furosemid), samt hos pasienter med allerede nedsatt nyrefunksjon. I slike tilfeller må nyrefunksjonen følges nøye og ved eventuell forverring bør seponering overveies.

Hvis ufortynnet infusjonsvæske administreres i perifere vener kan det opptre tromboflebitter.

Nimotop inneholder natrium og etanol

Dette legemidlet inneholder 23 mg natrium per flaske (50 ml). Dette tilsvarer 1,15 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

En dose på 10 ml av dette legemidlet som gis til en voksen som veier 70 kg vil medføre en eksponering av etanol på 28 mg/kg/time. Dette kan medføre en stigning av alkoholkonsentrasjonen i blodet (BAC) på omtrent 4 mg/100 ml. Til sammenligning, en voksen som drikker ett glass vin eller 500 ml øl vil sannsynligvis ha en BAC på ca. 50 mg/100 ml.

Samtidig administrering av legemidler som inneholder f.eks. propylenglykol eller etanol kan medføre en opphopning av etanol og forårsake bivirkninger, særlig hos yngre barn med lav eller umoden metabolisme.

Da dette legemidlet gis ved langsom infusjon, kan effekten av alkoholen i legemidlet være lavere.

Dette kan være skadelig ved alkoholisme eller hos pasienter med forstyrrelser i etanolmetabolismen. Dette bør tas hensyn til ved behandling av gravide og ammende kvinner, barn og høyrisikogrupper som pasienter med leversykdom eller epilepsi.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som påvirker nimodipin:

Legemidler som metaboliseres via cytokrom P450 3A4 kan hemme eller indusere dette enzymsystemet og forårsake forhøyede eller reduserte plasmanivåer av nimodipin.

Fluoksetin

Samtidig behandling med fluoksetin ga ca. 50 % høyere plasmakonsentrasjon av nimodipin ved steady state. Eksponering av fluoksetin ble markant redusert, mens den aktive metabolitten norfluoksetin ikke ble påvirket.

Nortryptilin

Samtidig behandling med nortryptilin forårsaket en lett reduksjon i eksponering av nimodipin ved steady state med upåvirkede plasmakonsentrasjoner av nortriptylin.

Effekt av nimodipin på andre legemidler:

Blodtrykksenkende midler

Nimodipin kan ha en additiv blodtrykksenkende effekt til samtidig administrerte antihypertensiva som:

- diuretika
- betablokkere
- ACE-hemmere
- A1-antagonister
- andre kalsiumantagonister
- alfablokkere
- PDE5-hemmere
- alfametyldopa

Hvis samtidig behandling ikke kan unngås, må pasientens blodtrykk følges spesielt nøye.

Samtidig intravenøs administrering av nimodipin og betablokkere kan forsterke negativ inotrop effekt og resultere i dekompensert hjertesvikt.

Samtidig administrering av potensielt nefrotoksiske legemidler (f.eks. aminoglykosider, cefalosporiner, furosemid) kan svekke nyrefunksjonen, forsiktighet må utvises ved slik kombinasjon (se pkt. 4.4).

Zidovudin

I en dyrestudie ble det ved samtidig administrering av zidovudin og nimodipin i.v. sett interaksjon (se pkt. 5.3).

Andre former for interaksjoner:

Infusjonsvæsken inneholder 200 mg/ml etanol (23,7 vol%) og mulige interaksjoner med preparater inkompatible med alkohol bør vurderes.

Kombinasjoner uten påviste interaksjoner:

Samtidig administrasjon av oral nimodipin og haloperidol, diazepam, digoksin, glibenklamid, indometacin, ranitidin eller warfarin har ikke vist potensielle gjensidige interaksjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen adekvate eller godt kontrollerte studier på bruk av nimodipin hos gravide kvinner. Kalsiumantagonister gir farmakodynamiske effekter (maternell hypotensjon) som kan medføre hypoksi. I dyrestudier er det ved flere av kalsiumantagonistene sett teratogen og/eller embryotoksisk effekt i form av distale skjelettmisdannelser, fødselsvansker, økt antall dødfødte og forsinket fysisk utvikling av avkommet. Dette indikerer en mulig risiko for humane fosterskader. Nimodipin skal bare brukes under graviditet hvis fordelene av bruken oppveier en mulig risiko for fosteret.

Amming

Nimodipin og dets metabolitter går over i morsmelk med tilsvarende plasmakonsentrasjoner som hos moren. Det er mulig at barn som ammes kan påvirkes. Nimodipin skal ikke brukes under amming.

Fertilitet

I enkelttilfeller ved befruktning *in vitro* er kalsiumantagonister forbundet med reversible biokjemiske forandringer i hodet hos spermatozoer som kan føre til nedsatt spermiefunksjon. Relevansen av dette funnet ved korttidsbehandling er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Evnen til å kjøre bil og betjene maskiner kan svekkes i forbindelse med mulig svimmelhet. Det er imidlertid av mindre klinisk relevans ved bruk av Nimotop infusjonsløsning.

4.8 Bivirkninger

Frekvensene for bivirkninger som er rapportert for nimodipin med godkjent indikasjon er angitt i tabellen nedenfor og er basert på kliniske studier med nimodipin (placebokontrollerte studier: nimodipin (N=703, placebo N=692, ukontrollerte studier: nimodipin N=2496, status 31. august 2005). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene angitt i rekkefølge med synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene er definert som følger:

Svært vanlige ($\geq 1/10$),

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$),

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$),

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$),

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Organklasser	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni		
Forstyrrelser i immunsystemet	Allergisk reaksjon. Utslett		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine Svimmelhet		
Hjertesykdommer	Takykardi	Bradykardi	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Hypoksi
Karsykdommer	Hypotensjon Vasodilatasjon		
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Ileus	
Sykdommer i lever og galleveier		Forbigående forhøyede	

		leverenzymmer	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Reaksjoner på injeksjons- og infusjonsstedet Flebitt (trombo-) på infusjonsstedet	

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering

Forventede symptomer ved akutt overdosering er markert blodtrykksfall, takykardi og bradykardi, og etter oral administrasjon, gastrointestinale plager og kvalme.

Behandling av overdosering

Ved akutt overdosering avsluttes nimodipintilførsel umiddelbart. Krisetiltak avgjøres av symptomer. Hvis det er et markert blodtrykksfall kan dopamin eller noradrenalin tilføres intravenøst. Det finnes ingen spesifikk antidot, og ytterligere behandling for andre bivirkninger bør vurderes i henhold til de mest uttalte symptomene.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Selektive kalsiumantagonister med primært vaskulær virkning, ATC-kode: C08C A06

Nimodipin er en kalsiumantagonist av typen 1,4-hydropyridin. Kalsiumantagonister reduserer den transmembrale innstrømming av kalsiumioner inn i cellen gjennom de langsomme kalsiumkanaler.

Nimodipin har en hovedsakelig cerebral antivasokonstriktiv og antiiskemisk virkning.

Vasokonstriksjoner forårsaket *in vitro* av forskjellige vasokonstriktive substanser som serotonin, prostaglandiner og histamin eller av blod og blodnedbrytningsprodukter kan motvirkes eller elimineres av nimodipin.

Undersøkelse hos pasienter med akutte cerebrale forstyrrelser i blodgjennomstrømningen har vist at nimodipin dilaterer cerebrale blodkar og fremmer blodgjennomstrømningen. Perfusjonsøkningen er vanligvis større i de deler av hjernen som er tidligere skadet og har for dårlig blodtilførsel, enn i friske regioner.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Med kontinuerlig infusjon av 0,03 mg/kg/time oppnås gjennomsnittlig steady-state konsentrasjoner på 17,6 - 26,6 ng/ml. Distribusjonsvolumer (V_{ss} , 2-delt modell) for intravenøs administrasjon er kalkulert til 0,9 - 1,6 liter/kg kroppsvekt. Den totale (systemiske) clearance er 0,6 - 1,9 liter/t/kg.

Proteinbinding og distribusjon

Nimodipin er 97 - 99 % bundet til plasmaproteiner. I dyreforsøk passerte radioaktivitet fra [^{14}C] -nimodipin placentabarrieren. En forutsetter tilsvarende human distribusjon, men undersøkelser mangler. Nimodipin og dets metabolitter er gjenfunnet i rottemelk i meget høyere konsentrasjoner enn

i maternalt plasma. Nimodipinkonsentrasjoner bestemt i human melk var av samme størrelsesorden som tilsvarende plasmakonsentrasjoner hos moren.

Etter oral og i.v. administrasjon kan nimodipin gjenfinnes i CSF i konsentrasjoner på ca. 0,5 % av målte plasmakonsentrasjoner. Dette tilsvarer omtrentlig de ubundne konsentrasjoner i plasma.

Biotransformasjon, nedbrytning og eliminasjon

Nimodipin nedbrytes hovedsakelig ved dehydrogenering av dihydropyridinringen og oksidativ O-demetylering. Oksidativ esterspaltning, hydroksilering av 2- og 6-metylgruppene, og glukuronisering som er en konjugeringsreaksjon er også viktige metabolske trinn.

Humant utskilles metabolittene ca. 50 % via nyrer og 30 % i gallen.

Utskillelseskinetikken er lineær. Halveringstiden for nimodipin er mellom 1,1 - 1,7 timer. Den terminale halveringstiden på 5 - 10 timer er ikke viktig for å fastslå terapeutisk doseringsintervall.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester med enkeltdoser og gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

Reproduksjonstoksiske studier viste ingen embryotoksiske effekter eller teratogenisitet hos kaniner ved doser opp til 10 mg/kg/dag. Embryotoksiske studier på rotter viste hemmet fostervekst og vekt ved doser høyere enn 30 mg/kg/dag og fosterdød ved 100 mg/kg/dag. I en peri- og postnatal utviklingsstudie hos rotter ble det vist forsinket fysisk utvikling og økt dødelighet ved 10 mg/kg/dag og høyere.

I en dyrestudie (ape) ble samtidig administrering av zidovudin og nimodipin i.v. forbundet med en signifikant økning av AUC for zidovudin og en samtidig signifikant reduksjon i distribusjonsvolum og clearance.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Etanol (96 %) 200 mg/ml, makrogol 400, natriumsitrat, sitronsyre, vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Fordi virkestoffet i Nimotop infusjonsvæske absorberes av polyvinylklorid (PVC), skal det bare benyttes infusjonsslanger av polyetylen (PE).

Nimodipin er noe lysømfintlig, og Nimotop infusjonsvæske skal derfor ikke brukes i direkte sollys. Ved infusjon over lengre tid bør beholder og infusjonssett beskyttes mot lys, hvis administrering foretas i diffust dagslys eller kunstig lys kan infusjonsvæsken brukes i inntil 10 timer uten å beskyttes mot lys.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25° C.

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Beskyttes mot direkte sollys etter at infusjonsvæsken er tatt ut av ytteremballasjen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Brune hetteglass med klorbutyl gummipropper.
5 x 50 ml og 5 infusjonsslanger av polyetylen.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Laboratoire X.O
170 Bureaux de la Colline
92213 Saint-Cloud Cedex
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

7433

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 03.08.1989
Dato for siste fornyelse: 31.03.2009

10. OPPDATERINGSDATO

11.11.2024