

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nimotop 30 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 30 mg nimodipin

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Gul, rund tablett med diameter 10 mm, merket med SK og BAYER-korset.

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

Hvis det tidligere er gitt infusjon, gis 2 tabletter (2 x 30 mg) 6 ganger daglig i 7 dager.

Oral behandling kan overveies ved profylakse og i så fall bør følgende dosering gis: 2 tabletter (2 x 30 mg) 6 ganger daglig i 10-14 dager.

Svelges hele med litt væske, uavhengig av måltider, doseringsintervall ikke mindre enn 4 timer. Grapefruktjuice skal unngås, se pkt. 4.5.

Dosen bør reduseres eller behandlingen seponeres hvis pasienten utvikler bivirkninger.

Alvorlig leverfunksjonsforstyrrelse, spesielt leverchirrose, kan resultere i en økt biotilgjengelighet av nimodipin på grunn av nedsatt førstepassasjekapasitet og en redusert metabolsk clearance. Effektene og bivirkningene, dvs. reduksjon i blodtrykket, kan bli mer uttalt hos disse pasientene. I slike tilfeller skal dosen reduseres eller, hvis nødvendig, bør seponering vurderes.

Ved samtidig behandling med CYP 3A4-hemmere eller CYP 3A4-induserere kan dosetilpasning være nødvendig.

Pediatrisk populasjon

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

Samtidig bruk av nimodipin og rifampicin eller antiepileptika som fenobarbital, fenytoin eller karbamazepin er kontraindisert, fordi effekten av nimodipin tabletter kan bli betydelig redusert ved samtidig administrering (se pkt. 4.5).

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 har blitt 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 punkt 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 (se pkt 4.2).

Nimodipin metaboliseres via cytokrom P450 3A4-systemet. Legemidler kjent for å hemme eller indusere dette enzymsystemet kan derfor påvirke førstepassasje eller clearance og dermed gi økte plasmakonsentrasjoner av nimodipin. Ved samtidig administrering med slike legemidler skal blodtrykket kontrolleres, og ved behov skal reduksjon av nimodipindosen vurderes (se pkt. 4.5).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som påvirker nimodipin:

Nimodipin metaboliseres via cytokrom P450 3A4-systemet som finnes både i intestinalslimhinnen og i lever. Legemidler som hemmer eller induserer dette enzymsystemet kan derfor påvirke førstepassasje eller clearance av nimodipin.

Omfanget så vel som varigheten av interaksjonene bør tas med i betraktningen når nimodipin administreres samtidig med følgende legemidler:

Rifampicin

Erfaring fra andre kalsiumantagonister tilsier at rifampicins enzyminduserende virkning akselererer metabolismen av nimodipin grunnet enzyminduksjon. Effekten av nimodipin kan bli signifikant redusert ved samtidig administrering av rifampicin. Bruk av nimodipin i kombinasjon med rifampicin er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Cytokrom P450 3A4-systeminduserende antiepileptika som fenobarbital, fenytoin eller karbamazepin
Tidligere kronisk behandling med antiepileptika som fenobarbital, fenytoin eller karbamazepin ga en markert reduksjon i biotilgjengeligheten av oralt tilført nimodipin. Samtidig bruk av oral nimodipin og disse antiepileptika er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Ved samtidig administrering med følgende hemmere av cytokrom P450 3A4-systemet bør blodtrykket kontrolleres, og ved behov skal justering av nimodipindosen vurderes:

Makrolidantibiotika (f.eks. erytromycin)

Interaksjonsstudier med nimodipin og makrolidantibiotika er ikke utført. Visse makrolidantibiotika er kjent for å hemme cytokrom P450 3A4-systemet og risikoen for interaksjoner kan på nåværende tidspunkt ikke utelukkes. Makrolidantibiotika bør derfor ikke brukes i kombinasjon med nimodipin (se pkt. 4.4).

Azitromycin antas å ikke hemme CYP3A4, til tross for strukturell likhet med klassen makrolidantibiotika.

Anti-HIV proteasehemmere (f.eks. ritonavir)

Det er ikke utført studier for å undersøke potensielle interaksjoner mellom nimodipin og anti-HIV proteasehemmere. Legemidler i denne klassen ofte er potente hemmere av cytokrom P450 3A4-systemet. Muligheten for en markert og klinisk relevant økning i plasmakonsentrasjonen av nimodipin ved samtidig administrering med disse proteasehemmerene kan ikke utelukkes (se pkt. 4.4).

Azolantimykotika (f.eks. ketokonazol)

Det er ikke utført interaksjonsstudier for å undersøke potensielle interaksjoner mellom nimodipin og ketokonazol. Azol-antimykotika er kjent som hemmere av cytokrom P450 3A4-systemet, og ulike interaksjoner er rapportert for andre dihydropyridinkalsiumantagonister. Derfor, ved samtidig administrasjon kan muligheten for markert økning i systemisk biotilgjengelighet for nimodipin på grunn av redusert førstepassasjemetabolisme ikke utelukkes (se pkt. 4.4).

Nefazodon

Det er ikke utført studier for å undersøke potensielle interaksjoner mellom nimodipin og nefazodon. Dette antidepressivum er rapportert å være en potent hemmer av cytokrom P450 3A4. Muligheten for økt plasmakonsentrasjon av nimodipin ved samtidig administrering kan derfor ikke utelukkes (se pkt. 4.4).

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.

Quinupristin/dalfopristin

Basert på erfaring med kalsiumantagonisten nifedipin, kan samtidig administrasjon av quinupristin/dalfopristin føre til økt plasmakonsentrasjon av nimodipin (se pkt. 4.4).

Cimetidin

Samtidig administrering av cimetidin kan øke plasmakonsentrasjonen av nimodipin. (se pkt. 4.4).

Valproinsyre

Samtidig administrering av antiepileptikum valproinsyre kan føre til økt plasmakonsentrasjon av nimodipin. (se pkt. 4.4).

Andre legemiddelinteraksjoner:

Nortryptilin

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

Effekt av nimodipin på andre legemidler:

Blodtrykksenkende midler

Nimodipin kan ha 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.

Zidovudin

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

Interaksjoner mellom legemiddel og mat:

Grapefruktjuice

Grapefruktjuice hemmer cytochrom P450 3A4-systemet. Samtidig inntak av grapefruktjuice og dihydropyridinkalsiumantagonister kan resultere i forhøyede plasmakonsentrasjoner og forlenget virkning av nimodipin pga. nedsatt førstepassasjemetabolisme eller nedsatt clearance. Som en konsekvens kan den blodtrykkssenkende effekten øke. Etter inntak av grapefruktjuice kan denne effekten vare i minst 4 dager etter siste inntak. Inntak av grapefrukt/grapefruktjuice skal derfor unngås mens behandling med nimodipin pågår (se pkt. 4.2).

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 påvirkes i forbindelse med mulig svimmelhet.

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 ($< 1/10\,000$).

Organklasser	Mindre vanlige	Sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni	
Forstyrrelser i immunsystemet	Allergisk reaksjon Utslett	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine Svimmelhet	
Hjertesykdommer	Takykardi	Bradykardi
Karsykdommer	Hypotensjon Vasodilatasjon	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Ileus
Sykdommer i lever og galleveier		Forbigående forhøyede leverenzymmer

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 tilførselen umiddelbart. Krisetiltak avgjøres av symptomer. Etter oralt inntak bør grundig mageskylling samt medisinsk kull overveies. 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 symptomer.

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. Den iskemiske nevrologiske skade hos pasienter med subaraknoidalblødning og mortalitetsraten er signifikant redusert med nimodipin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Oralt administrert nimodipin blir praktisk talt fullstendig absorbert. Uendret aktiv substans og dens tidlige «first-pass» metabolitter finnes i plasma allerede 10-15 minutter etter inntak av tabletten.

Med kontinuerlig infusjon av 0,03 mg/kg/time oppnås gjennomsnittlig steady-state-konsentrasjoner på 17,6 - 26,6 ng/ml.

Proteinbinding og distribusjon

Nimodipin er 97 - 99 % bundet til plasmaproteiner. I dyreforsøk passerte radioaktivitet fra [¹⁴C]-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 doseringsinterval.

Biotilgjengelighet

På grunn av den omfattende first-pass metabolismen (ca. 85 - 95 %) er den absolutte biotilgjengeligheten 5 - 15 %.

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 fostervekt 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 Fortegnelse over hjelpestoffer

Povidon, mikrokrySTALLinsk cellulose, maisstivelse, krysspovidon, magnesiumstearat, hypromellose, makrogol 4000, titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172).

6.2 Uforlikeligheter

-

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25° C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning med 300 µm fargeløs PP folie lukket med 20 µm aluminiumsfolie eller 250 µm fargeløs PVC/PVDC folie lukket med 20 µm aluminiumsfolie.
100 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AB
Box 606
SE-169 26 Solna

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

7434

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

03.08.1989 / 23.08.2009

10. OPPDATERINGSDATO

16.02.2024