

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nimotop 30 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per filmomhulde tablet 30 mg nimodipine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet 30 mg, de tabletten zijn rond en biconvex en geel van kleur; ze dragen aan de ene kant een BAYER-kruis en aan de andere kant de letters S en K. De diameter van de tablet is 10 mm.

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

Na de intraveneuze behandeling met Nimotop oplossing voor infusie gedurende 7 tot 14 dagen 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.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Ernstig verstoorde leverfunctie, in het bijzonder levercirrose, kan leiden tot een verhoogde biologische beschikbaarheid waardoor de werking en bijwerkingen, bv. de bloeddrukverlaging, meer uitgesproken kunnen zijn. In dat geval dient de dosis te worden verlaagd of moet worden overwogen de behandeling stop te zetten.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Om de 4 uur 2 tabletten Nimotop à 30 mg (= 360 mg per 24 uur) zonder stukbijten met wat drinken innemen. Hiervoor dient geen grapefruitsap te worden gebruikt (zie rubriek 4.5). Ook 's nachts dienen te tabletten op tijd te worden ingenomen. De tabletten kunnen onafhankelijk van de maaltijden worden ingenomen.

Bij gelijktijdig gebruik van middelen die CYP3A4 remmen of induceren kan het nodig zijn de dosis aan te passen (zie ook rubriek 4.5).

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

Gelijktijdig gebruik met induceerders van het cytochroom P450 CYP3A4 systeem, zoals rifampicine, fenobarbital, fenytoïne of carbamazepine, dient vermeden te worden omdat de werkzaamheid van nimodipine significant kan zijn verminderd door verlaging van de plasma-spiegel van nimodipine (zie ook rubriek 4.2 en rubriek 4.5).

Bij gelijktijdig gebruik met remmers van het cytochroom P450 CYP3A4 systeem kan de plasmaspiegel van nimodipine klinisch relevant verhoogd zijn en dient de bloeddruk gecontroleerd te worden en indien nodig verlaging van de nimodipinedosis overwogen te worden (zie ook rubriek 4.5).

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

Bij ernstige leverfunctiestoornissen dient de dosis van nimodipine te worden verlaagd of moet worden overwogen de behandeling stop te zetten (zie rubriek 4.2).

In de acute fase kan een abrupte bloeddrukdaling optreden. Ter voorkoming hiervan kan worden begonnen met een intraveneuze 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 mogelijk 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 intracranieële druk is waargenomen, dient Nimotop bij voorkomende verhoogde intracranieële druk of bij cerebraal oedeem met de nodige voorzichtigheid te worden toegediend.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op nimodipine

Bloeddrukverlagende middelen

Gelijktijdig toegediende antihypertensiva zoals diuretica, bèta-blokkers, ACE-remmers, A1-antagonisten, andere calciumantagonisten, alfa-blokkers, 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.

Cytochroom P450 CYP3A4

Nimodipine wordt gemetaboliseerd via het cytochroom P450 CYP3A4 systeem. Geneesmiddelen die dit enzym remmen of induceren kunnen daardoor het first-pass gedrag of de klaring van nimodipine veranderen (zie rubriek 4.2 'Dosering en wijze van toediening').

Cytochroom P450 CYP3A4 inductoren

Gelijktijdig gebruik van krachtige cytochroom P450 CYP3A4 inductoren zoals rifampicine, fenobarbital, fenytoïne en carbamazepine kan de nimodipinespiegel verlagen. Gelijktijdig gebruik van nimodipine met deze krachtige cytochroom P450 CYP3A4 inductoren wordt daarom afgeraden.

Cytochroom P450 CYP3A4 remmers

De nimodipinespiegel kan stijgen door gelijktijdige toediening met cytochroom P450 CYP3A4 inhibitoren zoals anti-HIV-proteaseremmers (ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir), imidazol-derivaten (ketoconazol, itraconazol), macroliden (erythromycine), calciumantagonisten (diltiazem,

verapamil), amiodaron, SSRI's (fluoxetine, fluvoxamine, sertraline), nefazodon, quinupristine en dalfopristine, cimetidine en valproïnezuur. Bij gelijktijdig gebruik van deze remmers van het cytochroom P450 3A4 systeem dient de bloeddruk te worden gecontroleerd en indien nodig aanpassing van de nimodipinedosis te worden overwogen (zie ook rubriek 4.4).

Effecten van nimodipine op andere geneesmiddelen

Bloeddrukverlagende middelen

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

Gelijktijdige intraveneuze toediening van bèta-blokkers zou kunnen lijden tot wederzijdse versterking van de 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.

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.

Interacties met voedsel

Grapefruitsap

Grapefruitsap remt het cytochroom P450 CYP3A4 systeem. Toediening tegelijk met grapefruitsap resulteert in verhoogde plasmaconcentraties nimodipine tengevolge van een verminderd first-pass effect of vertraagde klaring.

Dientengevolge kan de bloeddrukverlagende werking worden versterkt. Na inname van grapefruitsap kan dit effect tot ten minste vier dagen na de laatste consumptie van grapefruitsap aanhouden.

Daarom moet consumptie van grapefruit of grapefruitsap worden afgeraden bij gebruik van nimodipine (zie ook rubriek 4.2).

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
NimTab – SmPC

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 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.

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 ($< 1/10.000$)

niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

| Systeem/orgaanklasse (MedDRA) | Soms | Zelden | Niet bekend |
|---|------------------------------------|--|--------------------|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | Thrombocytopenie | | |
| Immuunsysteemaandoeningen | Allergische reactie Huiduitslag | | |
| Zenuwstelselaandoeningen | Hoofdpijn | | |
| Hartaandoeningen | Tachycardie | Bradycardie | |
| Bloedvataandoeningen | Hypotensie Vasodilatatie | | |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | Misselijkheid | Ileus | |
| Lever- en galaandoeningen | | Voorbijgaande toename van leverenzymen | |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | | | hypoxie |

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 maag- en darmklachten en misselijkheid.

Behandeling

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

Als onmiddellijke therapeutische maatregel dient 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

Crospovidon (E1202), magnesiumstearaat (E470B), maïszetmeel, microkristallijne cellulose (E460), polyvidon 25, geel ijzeroxide (E172), hypromellose (E462), macrogol 4000, titaandioxide (E 171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Verpakking met PP/Aluminium blister: 5 jaar

Verpakking met PVC/PVDC/Aluminium blister: 4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tabletten à 30 mg in een handelsverpakking met 100 tabletten (10 blisterverpakkingen à 10 tabletten), alsmede in een afleveringsvorm met 50 tabletten in EAG (5 blisterverpakkingen à 10 tabletten). De blisterverpakkingen bestaan uit aluminium/polypropyleen resp. aluminium/polyvinylchloride/polyvinylideenchloride.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

Nimotop 30 mg, filmomhulde tabletten is in het register ingeschreven onder RVG 12060.

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: 3 februari 2025