

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nimotop® 0,2 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Nimotop 0,2 mg/ml infuusioneste:

50 ml sisältää 10 mg nimodipiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: natrium 23 mg/50ml, etanoli 23,7 til.-%.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Valmisteen kuvaus:

Kirkas, kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Subaraknoidaaliseen verenvuotoon liittyvän vasospasmin ja sen aiheuttaman iskeemisen neurologisen puutosoireiston ehkäisy ja hoito, kun vuodon aiheuttajana on aneurysman puhkeaminen.

Käyttörajoitus: Nimotop 0,2 mg/ml infuusioneste vain sairaalakäyttöön.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Laskimonsisäinen kestoinfuusio *aneurysmaattisessa subaraknoidaalivuodossa:*

Hoidon alussa nimodipiinia annetaan 1 mg/tunti (5 ml Nimotop-infusionestettä/tunti) noin kahden tunnin ajan (n. 15 mikrog/painokilo/h). Jos annos on hyvin siedetty ja erityisesti jos voimakasta verenpaineen laskua ei ilmene, nimodipiiniannos nostetaan kahden tunnin kuluttua 2 mg:aan/tunti (10 ml Nimotop-infusionestettä/tunti, n. 30 mikrog/painokilo/h). Potilaille, jotka painavat selvästi alle 70 kg tai joiden verenpaine on labiili, hoito on aloitettava annoksella 0,5 mg/tunti nimodipiinia (2,5 ml Nimotop-infusionestettä/tunti, n. 7,5 mikrog/painokilo/h).

Aneurysmaattisessa subaraknoidaalivuodossa 5-14 vrk:n Nimotop-infusionestehoidon jälkeen suositellaan siirtymään suun kautta annettavaan hoitoon. Vuorokausiannostus aikuisille on 6 x 2 tablettia (6 x 60 mg nimodipiinia) eli 2 tablettia n. 4 tunnin välein (ks. Nimotop-tablettien valmisteyhteenveto).

Intrasisternaalinen annostus:

1 ml Nimotop-infusionestettä laimennettuna 19 ml:lla Ringerin liuosta (yht. 20 ml) ja lämmitettynä verenslämpöiseksi voidaan antaa intrasisternaalisesti leikkauksen aikana. Liuoslaimennos on käytettävä välittömästi valmistuksen jälkeen.

Nimotop-valmisteen annosta on pienennettävä tarpeen mukaan potilailta, joilla ilmenee haittavaikutuksia. Tarvittaessa on harkittava hoidon lopettamista kokonaan.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta:

Vaikea maksan vajaatoiminta, etenkin maksakirroosi, saattaa johtaa nimodipiinin biologisen hyötyosuuden kasvuun seurauksena pienentyneestä puhdistumasta. Tällaisissa tapauksissa annosta on tarvittaessa pienennettävä verenpainearvoja seuraten. Tarvittaessa on harkittava hoidon lopettamista kokonaan.

Antotapa

Nimotop-infusioneste annetaan keskuslaskimokatetrin kautta infuusiopumppua käyttäen jatkuvana infusiona. Nimotop-infusioneste on annettava kolmitiehanan kautta yhdessä 5 % glukoosi-liuoksen, fysiologisen (0,9 %) NaCl-liuoksen, Ringerin laktaattiliuoksen, Ringerin magnesiumlaktaattiliuoksen, Dextran 40-liuoksen tai 6 % hydroksietyylitärkkelysliuoksen kanssa suhteessa noin 1:4 (Nimotop : laimennusneste). Myös 10 % mannitoliliuosta, 4 % humaani-albumiiniliuosta tai verta voidaan käyttää laimennusnesteinä. Laimennusneste infuusionopeudeksi suositellaan noin 40 ml/h.

Nimotop-infusionestettä ei saa lisätä suoraan infuusiopulloon tai -pussiin tai sekoittaa muihin lääkkeisiin etukäteen.

Nimotop-valmisteen käyttöä on jatkettava narkoosin, leikkauksen tai angiografian aikana.

Nimodipiiniliuoksen polyetyleeniletkun yhdistämisessä laimennusnesteletkuun ja keskuslaskimokatriin on käytettävä kolmitiehanaa.

5-14 vuorokauden Nimotop-infusionestehoidon jälkeen hoitoa suositellaan Nimotop-tableteilla noin 7 vuorokauden ajan. Vuorokausiannostus aikuisille on 6 x 2 tablettia (6 x 60 mg nimodipiinia) eli 2 tablettia n. 4 tunnin välein (ks. Nimotop-tablettien valmisteyhteenveto).

Hoidon kesto

PROFYLAKTINEN KÄYTTÖ

Aneurysmaattinen subaraknoidaalivuoto:

Hoito Nimotop-infusionesteellä suositellaan aloittamaan viimeistään neljän vuorokauden sisällä subaraknoidaalivuodosta ja jatkamaan, kunnes suurin vaara vasospasmien kehittymiseen on ohitettu, eli noin 10-14 vrk:n ajan.

Nimotop-infusionestehoidon jatkoksi suositellaan noin 7 päivän ajaksi hoitoa suun kautta aikuisille annoksella 6 x 60 mg nimodipiinia vuorokaudessa eli 2 tablettia n. 4 tunnin välein (ks. Nimotop-tablettien valmisteyhteenveto).

TERAPEUTTINEN KÄYTTÖ

Aneurysmaattisen subaraknoidaalivuodon seurauksena kehittyneen verisuonispasmin ja sen aiheuttamien iskeemisten neurologisten häiriöiden hoito Nimotop-infusionesteellä suositellaan aloittamaan mahdollisimman aikaisessa vaiheessa ja jatkamaan vähintään 5 vrk:n ja enintään 14 vrk:n ajan.

Nimotop-infuusionestehoidon jatkoksi suositellaan noin 7 päivän ajaksi hoitoa suun kautta aikuisille annoksella 6 x 60 mg nimodipiinia vuorokaudessa eli 2 tablettia n. 4 tunnin välein (ks. Nimotop-tablettien valmisteyhteenveto).

Jos terapeuttisen ja profylaktisen käytön aikana vuotokohtaa joudutaan kirurgisesti operoimaan, Nimotop-infuusionesteen laskimonsisäistä käyttöä on jatkettava vähintään 5 vrk leikkauksen jälkeen.

Pediatriset potilaat: Nimotop-infuusionesteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaille potilaille ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Sen vuoksi Nimotop-infuusionestettä ei suositella pediatristen potilaiden hoidossa.

4.3 Vasta-aiheet

Nimotop-infuusionestettä ei saa käyttää jos potilas on yliherkkä nimodipiinille tai valmisteen jollekin apuaineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaikka nimodipiinihoidon ei ole osoitettu aiheuttavan kallonsisäisen paineen kohoamista, on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on kohonnut kallonsisäinen paine tai selvästi todettava yleinen aivoedeema.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on hypotensio (systolinen verenpaine alle 100 mm Hg).

Jos potilaalla on epästabiili *angina pectoris* tai potilaalla on ollut akuutti sydäninfarkti edeltävien 4 viikon aikana, lääkärin on verrattava hoidon mahdollisia riskejä (esim. sepelvaltimoverenkierron heikkeneminen ja sydänlihaskemia) sen hyötyihin (esim. aivoverenkierron paraneminen).

Nimotop infuusioneste sisältää 23,7 tilavuusprosenttia etanolia. Yksi 10 ml:n annos tätä lääkevalmistetta annettuna yhden tunnin ajan 70 kg painavalle aikuiselle aiheuttaa etanolialtistuksen 28 mg/kg/tunti, joka saattaa nostaa veren alkoholipitoisuuden noin tasolle 4 mg/100 ml. Vertailun vuoksi, kun aikuinen juo lasillisen viiniä tai 500 ml olutta, veren alkoholipitoisuus on todennäköisesti noin 50 mg/100 ml. Samanaikainen anto esimerkiksi propyleeniglykolia tai etanolia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa johtaa etanolin kumuloitumiseen ja aiheuttaa haittavaikutuksia, erityisesti pienille lapsille joiden metaboliakyky on alhainen tai kehittymätön.

Koska tätä lääkevalmistetta annetaan hitaana jatkuvana infuusiona, alkoholin vaikutukset voivat vähentyä.

Tämä lääkevalmiste sisältää 23 mg natriumia per 50 ml pullo, joka vastaa 1,15 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuiselle.

Nimotop-infuusionesteen samanaikainen käyttö mahdollisesti nefrotoksisten lääkeaineiden, kuten aminoglykosidien, kefalosporiinien, tai furosemidin kanssa voi johtaa munuaisten toiminnan heikkenemiseen. Samoin lievä munuaisten vajaatoiminta voi edelleen pahentua nimodipiinin käytön yhteydessä. Munuaisten toiminnan huolellinen seuranta on tarpeen näissä tapauksissa ja hoidon keskeytystä on harkittava tarpeen mukaan (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkeaineet, joilla on vaikutuksia nimodipiiniin

Fluoksetiini

Käytettäessä depressiolääke fluoksetiinia ja nimodipiinia samanaikaisesti havaittiin noin 50 % suuremmat nimodipiinin pitoisuudet plasmassa. Fluoksetiinipitoisuudet laskivat merkittävästi, mutta sen aktiivisen metaboliitin, norfluoksetiinin, pitoisuudet eivät muuttuneet.

Nortriptyliini

Käytettäessä depressiolääke nortriptyliiniä ja nimodipiinia samanaikaisesti havaittiin plasman nimodipiinipitoisuuksissa pientä laskua nortriptyliinipitoisuuksien säilyessä ennallaan.

Nimodipiinin vaikutukset muihin lääkeaineisiin

Verenpainetta laskevat lääkeaineet

Nimodipiini voi voimistaa verenpainetta laskevaa vaikutusta kun sitä käytetään samanaikaisesti verenpainelääkkeiden kanssa, kuten:

- diureetit
- beetasalpaajat
- ACE:n estäjät
- angiotensiinireseptorin salpaajat (AT₁)
- muut kalsiuminestäjät
- alfasalpaajat
- alfametyylidopa
- myös erektiolääkkeinä ja pulmonaalihypertension hoitoon käytettyjen PDE5-estäjien kanssa.

Jos samanaikainen käyttö on kuitenkin välttämätöntä, potilasta on seurattava erityisen huolellisesti.

Beetasalpaajien samanaikainen parenteraalinen anto saattaa johtaa molempien lääkkeiden negatiivisen inotrooppisen vaikutuksen voimistumiseen, mikä voi johtaa jopa sydämen vajaatoimintaan.

Infuusionesteen samanaikainen käyttö mahdollisesti nefrotoksisten lääkeaineiden, kuten aminoglykosidien, kefalosporiinien tai furosemidin kanssa voi johtaa munuaisten toiminnan heikkenemiseen. Samoin lievä munuaisten vajaatoiminta voi edelleen pahentua nimodipiinin käytön yhteydessä. Munuaisten toiminnan huolellinen seuranta on tarpeen tällaisissa tapauksissa ja hoidon keskeytystä tulisi harkita tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

Tsidovudiini

Eläinkokeessa apinoilla HIV-infektioiden hoitoon tarkoitetun tsidovudiinin (i.v.) ja nimodipiini-boluksen (i.v.) anto samanaikaisesti johti tsidovudiinin AUC-arvon merkittävään kasvuun samalla kun tsidovudiinin jakautumistilavuus ja puhdistuma pienenevät.

Muut yhteisvaikutukset:

Koska Nimotop infuusioneste sisältää etanolia, voi sen ja alkoholin kanssa yhteensopimattomien lääkeaineiden kesken esiintyä interaktioita (ks. kohta 4.4).

Lääkeaineet, joiden kanssa nimodipiinillä ei tutkitusti ole yhteisvaikutuksia:

Nimodipiinin ja haloperidolin samanaikainen käyttö pitkäaikaista haloperidolihoitoa saavilla potilailla ei johtanut lääkkeiden keskinäisiin interaktioihin.

Suun kautta annetun nimodipiinin samanaikainen käyttö diatsepaamin, digoksiinin, glibenklamidin, indometasiinin, ranitidiinin tai varfariinin kanssa ei aiheuttanut lääkkeiden keskinäisiä interaktioita.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Nimodipiinin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa Jos nimodipiinia joudutaan antamaan raskauden aikana, hoidon hyödyt ja mahdolliset riskit on arvioitava huolellisesti.

Imetys

Nimodipiinin ja sen metaboliittien on osoitettu ilmenevän äidinmaidossa samansuuruisin pitoisuuksin kuin äidin plasmassa. Imettävien äitien ei pidä imettää lastaan lääkkeen käytön aikana.

Hedelmällisyys

Yksittäisissä koeputkihedelmöitystapauksissa kalsiumsalpaajat on yhdistetty palautuviin biokemiallisiin muutoksiin siittiöiden pääkappaleissa. Tämän ilmiön merkitystä lyhytkestoisessa hoidossa ei tiedetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Nimodipiini voi aiheuttaa haittavaikutuksia (kuten verenpaineen laskusta johtuvaa huimausta, ks.kohta 4.8), jotka voivat heikentää suorituskykyä liikenteessä ja muissa tarkkuutta vaativissa tehtävissä. Nimotop infuusionesteen käytön yhteydessä tällä ei yleensä ole merkitystä.

4.8 Haittavaikutukset

Nimodipiinin haittavaikutukset on taulukoitu alla esiintyvyystiheyksien mukaan. Haittavaikutukset on havaittu kliinisissä tutkimuksissa, joissa nimodipiinia annettiin akuutin subaraknoidaalisen verenvuodon hoitoon (lumekontrolloidut kokeet: nimodipiini N = 703, lume N= 692, kontrolloimattomat kokeet: nimodipiini N = 2496).

Esiintymistiheydet on jaettu:

hyvin yleisiin ($\geq 1/10$),

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

melko harvinaisiin ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),

harvinaisiin ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),

hyvin harvinaisiin ($< 1/10\ 000$),

tuntemattomiin (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmäluokitus (MedDRA)	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos	Trombosytopenia		
Immuunijärjestelmä	Allerginen reaktio Ihottuma		
Hermosto	Päänsärky		
Sydän	Takykardia	Bradykardia	
Verisuonisto	Verenpaineen lasku Verisuonten laajeneminen		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hypoksia
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Suolentukkeuma	
Maksa ja sappi		Ohimenevä maksaentsyymien määrän nousu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Injektio- ja infuusiopaikan oireet Infuusiopaikan laskimontukos-tulehdus tai laskimon tulehdus	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet:

Akuutteja yliannostuksen oireita voivat olla voimakas verenpaineen lasku ja taky- tai bradykardia. Suun kautta otetun yliannoksen jälkeen lisäksi ruoansulatuskanavan häiriöt ja pahoinvointi.

Toimenpiteet:

Akuutin yliannostuksen jälkeen nimodipiinin anto on lopetettava välittömästi. Ensiaputoimenpiteet ovat oireenmukaisia. Lääkehiili saattaa vähentää nimodipiinin imeytymistä, jos sitä annetaan 1–2 tunnin sisällä lääkkeen ottamisesta. Jos verenpaine laskee voimakkaasti, voidaan käyttää dopamiinia tai noradrenaliinia laskimonsisäisesti. Koska nimodipiinilla ei ole tunnettua spesifistä antidoottia, on muu hoitokin oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä, ATC-koodi: C08CA06

Nimodipiini on kalsiuminestäjä, joka kuuluu 1,4-dihydropyridiineihin. Sileiden lihassolujen supistuminen on riippuvaisia kalsium-ioneista, jotka tulevat soluun depolarisaation aikana hitaina solukalvon läpäisevinä ionivirtoina. Nimodipiini estää kalsium-ionien siirtymistä soluihin ja näin ollen se estää verisuonen sileän lihaksen supistumista. Eläinkokeissa nimodipiinilla on ollut suurempi vaikutus aivovaltimoihin kuin elimistön muihin valtimoihin. Nimodipiini läpäisee veri-aivo-esteen, koska se on erittäin lipofiilinen yhdiste.

Nimodipiinilla on erityisesti aivoihin kohdistuva antivasokonstriktiivinen ja anti-iskeeminen vaikutus. Erilaisten vasoaktiivisten yhdisteiden (esim. serotoniinin, prostaglandiinien ja histamiinin) tai veren ja/tai veren hajoamistuotteiden *in vitro* aiheuttama vasokonstriktio voidaan estää nimodipiinilla. Nimodipiinilla on myös neurofarmakologisia ja psykofarmakologisia vaikutuksia.

Akuuteista aivoverenkiertohäiriöistä kärsivillä potilailla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että nimodipiini laajentaa aivoverisuonia ja parantaa aivoverenkiertoa. Perfuusion paraneminen on säännönmukaisesti suurempaa aikaisemmin vaurioituneilla tai hypoperfusoituvilla alueilla kuin terveillä alueilla. Nimodipiini vähentää merkittävästi iskeemisiä neurologisia vaurioita ja kuolleisuutta potilailta, joilla on subaraknoidaalinen verenvuoto.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Nimodipiini imeytyy oraalisen annoksen jälkeen lähes täydellisesti. Nimodipiini ja sen ensimmäiset ensikierron metaboliatuotteet todetaan plasmassa 10-15 minuutin kuluttua tabletin ottamisesta. Vanhuksilla huippupitoisuudet plasmassa (C_{max}) ovat useamman annoksen (3 x 30 mg/vrk) jälkeen 7,3-43,2 ng/ml ja vastaavat t_{max} -arvot 0,6-1,6 tuntia. Nuorilla ihmisillä saavutetaan keskimääräiset plasman huippupitoisuudet 16 ± 8 ng/ml ja 31 ± 12 ng/ml 30 mg:n ja 60 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Plasman huippupitoisuudet ja biologinen hyötyosuus kasvavat suhteessa annokseen suurimpaan testattuun annostasoon saakka (90 mg).

Kun käytetään 0,03 mg/kg/h kestoinfuusiota, saavutetaan vakaassa tilassa keskimääräinen pitoisuus 17,6-26,6 ng/ml plasmassa. Laskimonsisäisen bolusannoksen jälkeen nimodipiinipitoisuus plasmassa laskee kaksivaiheisesti, puoliintumisajat ovat 5-10 minuuttia ja noin 60 minuuttia. Iv-annoksen jakautumistilavuuden (V_{ss} , kaksitilamalli) on laskettu olevan 0,9-1,6 l/painokilo. Kokonaispuhdistuma (systeminen) on 0,6-1,9 l/h/kg.

Proteiineihin sitoutuminen ja jakautuminen

Nimodipiini sitoutuu plasman proteiineihin 97-99 %:sti. Eläinkokeissa on todettu, että [¹⁴C]-leimattu nimodipiini läpäisee istukan. Samanlainen jakautuminen on todennäköistä myös ihmisillä, vaikkakin kokeelliset todisteet puuttuvat. Rotalla nimodipiini ja/tai sen metaboliitit erittyvät maitoon suurempina pitoisuuksina kuin ne ovat emon plasmassa. Ihmisellä nimodipiinin pitoisuudet rintamaidossa ovat samaa suuruusluokkaa kuin pitoisuudet plasmassa.

Oraalisen ja iv-annoksen jälkeen selkäydinnesteessä todetut nimodipiinipitoisuudet ovat noin 0,5 % plasmassa mitatuista pitoisuuksista. Tämä vastaa suunnilleen plasmassa vapaana olevaa osuutta.

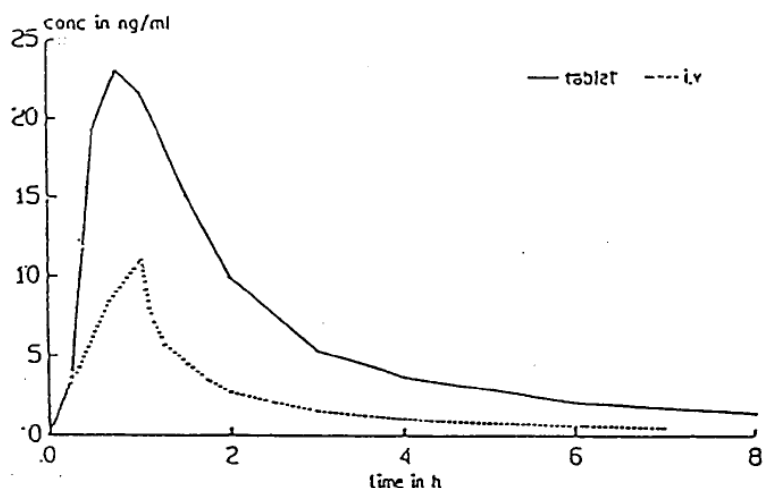
Biotransformaatio, eliminaatio ja erittyminen

Nimodipiini eliminoituu metaboloitumalla sytokromi P450 3A4 -entsyymin katalysoimana. Pääasiallinen mekanismi on dihydropyridiinirenkään dehydrogenoituminen ja oksidatiivinen O-demetylaatio. Esteriketjun oksidatiivinen lohkeaminen, 2- ja 6-metyyliryhmien hydroksylaatio ja glukuronisaatio konjugaatioreaktiona

ovat myös tärkeitä metaboliareittejä. Kolmella plasmassa esiintyvällä päämetaboliitilla ei ole joko ollenkaan tai on ainoastaan terapeuttisesti merkityksetön määrä aktiivisuutta jäljellä.

Maksaentsyymeihin kohdistuvia induktio- tai inhibiatiovaikutuksia ei tunneta. Ihmisellä metaboliitit erittyvät noin 50 %:sti munuaisten ja 30 %:sti suoliston kautta.

Eliminaation kinetiikka on lineaarista. Nimodipiinin puoliintumisaika on 1,1-1,7 tuntia. Terminaalaisella puoliintumisajalla (5-10 h) ei ole merkitystä annosvälin määrittämisessä.



Keskimääräinen nimodipiinipitoisuus plasmassa 30 mg:n oraalisen tabletti-annoksen jälkeen ja 1 tunnin laskimonsisäisen infuusion 0,015 mg/kg jälkeen (n = 24 iäkästä vapaaehtoista).

Biologinen hyötyosuus

Voimakkaasta ensikierron metaboliasta (85-95 %) johtuen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 5-15 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Altistuksen ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta ja uroksen ja naaraan hedelmällisyyttä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. 30 mg/kg/vrk ja sitä suuremmat annokset kantaville rotille estivät sikiön kasvua ja aiheuttivat sikiön painon laskua. 100 mg/kg/vrk annoksella esiintyi sikiökuolleisuutta. Teratogeenisuudesta ei havaittu näyttöä. Kaneilla ei esiintynyt sikiötoksisuutta eikä teratogeenisuutta 10 mg/kg/vrk annoksilla. Rotille tehdyn peri- ja postnataalisien vaiheiden tutkimuksen mukaan kuolleisuutta ja hidastunutta fyysistä kehittymistä havaittiin 10 mg/kg/vrk ja sitä suuremmilla annoksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etanoli (96 %), makrogoli 400, natriumsitraatti, sitruunahappo, injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska Nimotop infuusionesteen aktiivinen aine absorboituu polyvinyylidikloridiin (PVC), tulee käyttää vain polyetyleni (PE) infuusioletkustoja.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei erityistoimenpiteitä, jos infuusionestepullo säilytetään ulkopakkauksessa. Suojattava suoralta auringonvalolta, jos pullo poistetaan ulkopakkauksesta.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

5 x 50 ml, ruskea lasipullo, harmaa klorbutyylitulppa. Pakkauksessa on mukana 5 kpl polyetyleni (PE) infuusioletkustoja.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Polyetyleeniletkusto, ks. kohta 6.2.

Infuusionestepullon tulpan lävistämiseen suositellaan käytettäväksi vain silikonoituja neuloja tai kanyylejä.

Koska nimodipiini on lievästi herkkä valolle, tulisi infuusionesteen käyttöä suorassa auringonvalossa välttää. Jos suoraa auringonvaloa ei kuitenkaan voida välttää infuusion aikana, tulisi käyttää mustaa, ruskeaa, keltaista tai punaista ruiskua ja infuusioletkustoa, tai suojata infuusiopumppu ja -letkusto valoaläpäisemättömällä materiaalilla. Infuusioneste säilyy kuitenkin käyttökelpoisena hajavalossa tai keinovalossa 10 tuntia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

8911

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.1.1985
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9.11.2004

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.09.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nimotop® 0,2 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Nimotop 0,2 mg/ml infusionsvätska:
50 ml innehåller 10 mg nimodipin.

Hjälpämnen med känd effekt: natrium 23 mg/50 ml, etanol 23,7 vol-%.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning

Beskrivning av läkemedlet:
Klar, gulaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax och behandling av vasospasm efter subaraknoidalblödning på grund av aneurysmruptur samt därav orsakade ischemiska neurologiska bortfallssymtom.

Användningsrestriktion: Nimotop 0,2 mg/ml infusionsvätska är endast för sjukhusbruk.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Intravenös, kontinuerlig infusion vid subaraknoidalblödning av aneurysmatiskt ursprung:

I början av behandlingen ges nimodipin med dosen 1 mg/timme (5 ml Nimotop infusionsvätska/timme) i ca två timmars tid (ca 15 mikrog/kg kroppsvikt/h). Om dosen tolereras väl och i synnerhet om inte kraftig blodtryckssänkning förekommer, ökas dosen efter två timmar till 2 mg/timme (10 ml Nimotop infusionsvätska/timme, ca 30 mikrog/kg kroppsvikt/h). Hos patienter som väger betydligt mindre än 70 kg eller vars blodtrycksnivå är labil ska behandlingen påbörjas med dosen 0,5 mg nimodipin/timme (2,5 ml Nimotop infusionsvätska/timme, ca 7,5 mikrog/kg kroppsvikt/h).

Vid aneurysmatisk subaraknoidalblödning rekommenderas att man efter 5–14 dygn av behandling med Nimotop infusionsvätska byter till oral behandling. Dygnsdosen för vuxna är 6 x 2 tabletter (6 x 60 mg nimodipin), dvs. 2 tabletter var 4:e timme (se produktresumén för Nimotop-tabletter).

Intracisternal dosering:

1 ml Nimotop infusionsvätska utspädd med 19 ml Ringers lösning (totalt 20 ml) och uppvärmd till blodtemperatur kan administreras intracisternalt under operation. Den utspädda lösningen ska användas omedelbart efter tillverkning.

Hos patienter som utvecklar biverkningar ska Nimotop-dosen vid behov reduceras. Om nödvändigt ska man överväga att avsluta behandlingen helt.

Patienter med nedsatt leverfunktion:

Svårt nedsatt leverfunktion, framför allt levercirros, kan resultera i en ökad biotillgänglighet av nimodipin på grund av minskad clearance. I dessa fall ska dosen reduceras enligt behov samtidigt som blodtrycket övervakas. Om nödvändigt ska man överväga att avsluta behandlingen helt.

Administreringsätt

Nimotop infusionsvätska ska ges som kontinuerlig infusion via central venkateter med hjälp av en infusionspump. Nimotop infusionsvätska ska ges via en trevägskran samtidigt som 5 % glukoslösning, fysiologisk (0,9 %) natriumkloridlösning, Ringers laktat, Ringers laktat med magnesium, Dextran 40 eller 6 % hydroxietylstärkelselösning i ett förhållande om cirka 1:4 (Nimotop: spädningsvätska). Även 10 % mannitollösning, 4 % lösning med humant albumin eller blod passar som spädningsvätska. Den rekommenderade infusionshastigheten för spädningsvätska är 40 ml/h.

Nimotop infusionsvätska får inte tillsättas direkt i infusionsflaskan eller -påsen eller blandas i förväg med andra läkemedel.

Behandling med Nimotop ska fortgå under narkos, kirurgi och angiografi.

Trevägskran ska användas för att koppla nimodipinlösningens polyetylenslang med spädningsvätskans slang och central venkateter.

5–14 dygn efter behandling med Nimotop-infusionsvätska rekommenderas behandling med Nimotop-tabletter i ca 7 dygns tid. Dygnsdosen för vuxna är 6 x 2 tabletter (6 x 60 mg nimodipin), dvs. 2 tabletter ungefär var 4:e timme (se produktresumén för Nimotop-tabletter).

Behandlingens längd

PROFYLAKTISK ANVÄNDNING

Aneurysmatisk subaraknoidalblödning:

Det rekommenderas att behandling med Nimotop infusionsvätska påbörjas inom fyra dygn efter subaraknoidalblödning och att behandlingen fortsätter tills den största risken för att utveckla vasospasm gått förbi, dvs. i cirka 10–14 dygn.

Det rekommenderas att behandlingen med Nimotop infusionsvätska åtföljs av 7 dagars oral behandling om 6 x 60 mg nimodipin per dygn till vuxna, dvs. 2 tabletter ungefär var 4:e timme (se produktresumén för Nimotop-tabletter).

TERAPEUTISK ANVÄNDNING

Hos patienter som utvecklar vasospasm och ischemiska neurologiska störningar till följd av aneurysmatisk subaraknoidalblödning rekommenderas att behandling med Nimotop infusionsvätska startas så tidigt som möjligt och fortsätter i minst 5 dygn och högst 14 dygn.

Det rekommenderas att behandlingen med Nimotop infusionsvätska åtföljs av 7 dagars oral behandling om 6 x 60 mg nimodipin per dygn till vuxna, dvs. 2 tabletter ungefär var 4:e timme (se produktresumén för Nimotop-tabletter).

Om det blödande stället måste opereras kirurgiskt under terapeutisk och profylaktisk användning ska intravenös användning av Nimotop infusionsvätska fortsätta i minst 5 dygn efter operationen.

Pediatrik population: Säkerhet och effekt av Nimotop infusionsvätska hos patienter under 18 år har ännu inte fastställts. Data saknas. Därför rekommenderas inte Nimotop infusionsvätska vid behandling av pediatrika patienter.

4.3 Kontraindikationer

Nimotop infusionsvätska får inte ges om patienten är överkänslig mot nimodipin eller mot något av övriga innehållsämnen i läkemedlet.

4.4 Varningar och försiktighet

Även om behandling med nimodipin inte har visat sig orsaka ökat intrakraniellt tryck, ska försiktighet iakttas hos patienter med ökat intrakraniellt tryck eller manifest generaliserat hjärnödem.

Försiktighet ska iakttas hos patienter med hypotension (systoliskt blodtryck under 100 mm Hg).

Hos patienter med instabil angina pectoris eller inom de första 4 veckorna efter akut hjärtinfarkt ska läkare beakta de potentiella riskerna (t.ex. minskad koronar cirkulation och myokardischemi) jämfört med nyttan (t.ex. förbättring av hjärnans perfusion).

Nimotop infusionsvätska innehåller 23,7 vol-% alkohol. En dos på 10 ml av detta läkemedel som ges till en vuxen som väger 70 kg under en timme ger en exponering av 28 mg/kg etanol vilket kan orsaka förhöjd alkoholkoncentration i blodet motsvarande ungefär 4 mg/100 ml. Som jämförelse, för en vuxen som dricker ett glas vin eller 500 ml öl, är alkoholkoncentrationen i blodet troligtvis ungefär 50 mg/100 ml. Samtidig användning av läkemedel som innehåller t.ex. propylenglykol eller etanol, kan leda till ackumulering av etanol och orsaka biverkningar, särskilt hos yngre barn med låg eller outvecklad metaboliseringsförmåga.

Eftersom detta läkemedel vanligtvis ges långsamt som kontinuerlig infusion, kan effekten av alkohol vara lägre.

Detta läkemedel innehåller 23 mg natrium per 50 ml flaska, motsvarande 1,15 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Njurfunktionen kan försämrans om potentiellt njurtoxiska läkemedel (t.ex. aminoglykosider, cefalosporiner, furosemid) ges samtidigt med Nimotop-infusionsvätska. Hos patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion kan behandling med nimodipin dessutom orsaka ytterligare försämring av njurfunktionen. Njurfunktionen måste övervakas noggrant i dessa fall, och vid behov ska man överväga att avbryta behandlingen (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som har en effekt på nimodipin

Fluoxetin

Samtidig administrering av nimodipin och det antidepressiva medlet fluoxetin medförde omkring 50 % högre plasmakoncentration av nimodipin. Koncentrationen av fluoxetin minskade märkbart medan koncentrationen av dess aktiva metabolit norfluoxetin inte påverkades.

Nortriptylin

Samtidig administrering av det antidepressiva medlet nortriptylin och nimodipin ledde till en lätt minskning av koncentrationen av nimodipin medan koncentrationen av nortriptylin inte påverkades.

Nimodipins effekter på andra läkemedel

Blodtryckssänkande medel

Nimodipin kan förstärka den antihypertensiva effekten om det används tillsammans med blodtryckssänkande läkemedel, t.ex.:

- diuretika
- betablockerare
- ACE-hämmare
- angiotensinreceptorblockare (AT₁)
- övriga kalciumantagonister
- alfablockerare
- alfametyldopa
- även med PDE5-hämmare som används i behandling av erektil dysfunktion och pulmonell hypertoni.

Om samtidig användning är nödvändig, ska patienten övervakas särskilt noggrant.

Samtidig parenteral administrering av betablockerare kan leda till ömsesidig förstärkning av läkemedlets negativa inotropa effekt vilket till och med kan resultera i hjärtsvikt.

Njurfunktionen kan försämrats om potentiellt njurtoxiska läkemedel (t.ex. aminoglykosider, cefalosporiner, furosemid) ges samtidigt med infusionsvätskan. Hos patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion kan behandling med nimodipin orsaka ytterligare försämring av njurfunktionen. Noggrann övervakning av njurfunktionen är nödvändig i sådana fall och avbrytande av behandlingen ska vid behov övervägas (se avsnitt 4.4).

Zidovudin:

I en studie på apa resulterade samtidig administrering av HIV-läkemedlet zidovudin (i.v.) och nimodipin bolus (i.v.), i betydligt högre AUC för zidovudin, medan distributionsvolymen och clearance för zidovudin reducerades.

Övriga interaktioner:

Eftersom Nimotop infusionsvätska innehåller etanol, kan det förekomma interaktioner med läkemedel som är inkompatibla med alkohol (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som nimodipin enligt studier inte har interaktioner med:

Samtidig användning av nimodipin och haloperidol hos patienter som fick långvarig haloperidolbehandling resulterade inte i läkemedelsinteraktioner.

Samtidig oral administrering av nimodipin med diazepam, digoxin, glibenklamid, indometacin, ranitidin eller warfarin resulterade inte i läkemedelsinteraktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckliga data av nimodipin på gravida kvinnor. Om nimodipin måste ges under graviditet ska en noggrann risk-nyttabedömning av behandlingen göras.

Amning

Nimodipin och dess metaboliter har visats förekomma i samma koncentrationer i modersmjölken som i moderns plasma. Mödrar ska inte amma under behandling med Nimotop.

Fertilitet

I enstaka fall av in vitro-fertilisering har kalciumantagonister sammankopplats med reversibla biokemiska förändringar i spermatozoernas huvud. Relevansen av fenomenet vid korttidsbehandling är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Nimodipin kan förorsaka biverkningar (såsom förekomst av yrsel vid hypotension, se avsnitt 4.8). Detta kan påverka förmågan att framföra fordon och utföra precisionsbetonat arbete. Denna påverkan saknar i allmänhet betydelse vid användning av Nimotop infusionsvätska.

4.8 Biverkningar

Nedan listas biverkningar enligt frekvens. Biverkningarna har observerats i kliniska studier där nimodipin använts för behandling av akut subaraknoidalblödning (placebokontrollerade studier: nimodipin N = 703; placebo N = 692, okontrollerade studier: nimodipin N = 2 496).

Frekvenserna definieras enligt nedan:

mycket vanliga ($\geq 1/10$),

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

mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),

sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),

mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$),

ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering enligt organsystem (MedDRA)	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni		
Immunsystemet	Allergiska reaktioner Hudutslag		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk		
Hjärtat	Takykardi	Bradykardi	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Hypoxi
Blodkärl	Hypotension Vasodilatation		
Magtarmkanalen	Illamående	Tarmobstruktion	
Lever och gallvägar		Övergående förhöjning av leverenzym	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Reaktioner vid infusions- och injektionsstället Tromboflebit eller flebit vid infusionsstället	

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom:

Vid akut överdosering kan symtomen vara blodtrycksfall, takykardi eller bradykardi. Efter oral överdosering kan dessutom gastrointestinala besvär och illamående förekomma.

Behandling:

Vid akut överdosering ska behandling med nimodipin omedelbart avbrytas. Akut behandling avgörs av symtomen. Aktivt kol kan minska absorptionen av nimodipin om det ges inom en eller två timmar efter intag. Vid kraftigt blodtrycksfall kan dopamin eller noradrenalin administreras intravenöst. Då det inte finns någon känd specifik antidot för nimodipin, bör ytterligare behandling vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp, ATC-kod: C08CA06

Nimodipin är en kalciumantagonist som tillhör gruppen 1,4-dihydropyridiner. Kontraktion av glatta muskelceller är beroende av kalciumjoner som under depolarisering kommer in i cellen som långsamma jonflöden genom cellmembranet. Nimodipin hämmar flödet av kalciumjoner in i cellerna och hämmar därmed kontraktion av blodkärlens glatta muskulatur. I djurstudier har nimodipin haft större effekt på cerebrala artärer än på andra artärer i kroppen. Nimodipin passerar blod-hjärnbarriären, eftersom det är en mycket lipofil förening.

Nimodipin har antivasokonstriktiva och anti-ischemiska effekter speciellt på hjärnan. Vasokonstriktion orsakad *in vitro* av olika vasoaktiva föreningar (t.ex. serotonin, prostaglandiner och histamin) eller blod och/eller blodnedbrytningsprodukter kan hämmas med nimodipin. Nimodipin har även neurofarmakologiska och psykofarmakologiska effekter.

Studier på patienter med akuta hjärncirkulationsstörningar har visat att nimodipin vidgar cerebrovaskulära blodkärl och förbättrar cerebrovaskulär cirkulation. Perfusionen förbättras oftast mer i tidigare skadade eller hypoperfuserade områden än i friska områden. Nimodipin har visats minska ischemiska, neurologiska skador och dödlighet hos patienter med subaraknoidalblödning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering absorberas nimodipin nästan fullständigt. Nimodipin och dess förstapassagemetaboliter observeras i plasma 10–15 minuter efter att tabletten tagits. Hos äldre personer är maximal plasmakoncentration (C_{max}) efter flera doser (3 x 30 mg/dygn) 7,3–43,2 ng/ml och motsvarande t_{max} -värden 0,6–1,6 timmar. Hos unga personer är maximala plasmakoncentrationer i genomsnitt 16 ± 8 ng/ml och 31 ± 12 ng/ml efter en engångsdos om 30 mg respektive 60 mg. Maximala plasmakoncentrationer och biotillgänglighet ökar på ett dosproportionellt sätt upp till den högsta dosnivån som testats (90 mg).

När man använder kontinuerlig infusion med 0,03 mg/kg/h nås en genomsnittlig plasmakoncentration vid steady state på 17,6–26,6 ng/ml. Efter en intravenös bolusdos sker sänkning av nimodipins plasmakoncentrationer tvåfasigt med halveringstider på 5–10 minuter och ca 60 minuter. Distributionsvolymen för intravenös dos (V_{ss} , tvåkompartmentsmodell) är beräknad att vara 0,9–1,6 l/kg kroppsvikt. Totalt clearance (systemisk) är 0,6–1,9 l/h/kg.

Proteinbindning och distribution

97–99 % av nimodipin är bundet till plasmaproteiner. Djurstudier har visat att [¹⁴C]-märkt nimodipin passerar placenta. Liknande distribution är sannolik även hos människor, även om experimentella data saknas. Hos råttor utsöndras nimodipin och/eller dess metaboliter i större koncentrationer i modersmjölken än i moderns plasma. Hos människor är nimodipins koncentration i modersmjölken ungefär den samma som i moderns plasma.

I cerebrospinalvätska är koncentrationen av nimodipin efter oral och intravenös dos ca 0,5 % av den i plasma. Detta motsvarar ungefär den fria andelen i plasma.

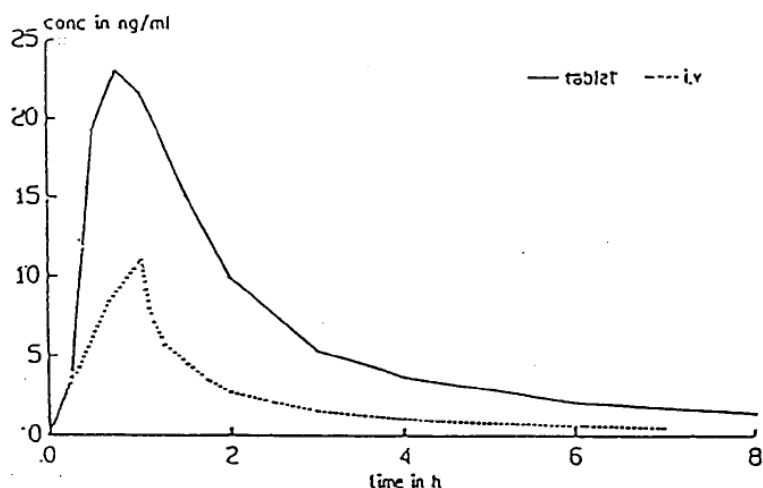
Metabolism, eliminering och utsöndring

Nimodipin elimineras genom metabolism katalyserad av cytokrom P450 3A4-enzym. Huvudmekanismen är dehydrogenering av dihydropyridinringen och oxidativ O-demetylering. Oxidativ klyvning av esterkedjan, hydroxylering av 2- och 6-metylgrupper och glukuronidering genom konjugeringsreaktion är också viktiga

metaboliska rutter. De tre huvudmetaboliter som förekommer i plasma har antingen ingen eller endast en terapeutiskt obetydlig mängd återstående aktivitet.

Det finns inga kända effekter av hepatisk induktion eller inhibering. Hos människa utsöndras ca 50 % av metaboliterna via njurarna och 30 % via tarmen.

Elimineringen uppvisar linjär kinetik. Halveringstiden för nimodipin är 1,1–1,7 timmar. Den terminala halveringstiden (5–10 h) är inte relevant när man definierar dosintervall.



Den genomsnittliga plasmakoncentrationen av nimodipin efter en 30 mg oral tabletdos och efter 1 timmes intravenös infusion av 0,015 mg/kg (n = 24 äldre frivilliga).

Biotillgänglighet

Den absoluta biotillgängligheten av nimodipin är 5–15 % på grund av kraftig förstapassagemetabolism (85–95 %).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende toxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet samt fertilitet hos honor och hanar vid exponering och upprepad exponering visade inte några särskilda risker för människa. Hos dräktiga råttor resulterade doser från 30 mg/kg/dygn och uppåt i hämmad fostertillväxt och reducerad fostervikt. Vid 100 mg/kg/dygn förekom fosterletalitet. Inga tecken på teratogenicitet observerades. Hos kaniner sågs ingen fostertoxicitet eller teratogenicitet vid doser om 10 mg/kg/dygn. I en peri-postnatal studie av råttor observerades dödlighet och försenad fysisk utveckling vid doser från 10 mg/kg/dygn och uppåt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etanol (96 %), makrogol 400, natriumcitrat, citronsyra, vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Eftersom den aktiva substansen i Nimotop infusionsvätska absorberas av polyvinylklorid (PVC), ska endast infusions slangar av polyetylen (PE) användas.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Inga specialåtgärder krävs om flaskan med infusionsvätska förvaras i ytterförpackningen. Flaskan ska skyddas mot direkt solljus om den tas ut ur ytterförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 x 50 ml, brun injektionsflaska med grå klorbutylpropp. Förpackningen innehåller 5 st infusionsslangar av polyetylen (PE).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Polyetylenslang, se avsnitt 6.2.

Det rekommenderas att endast silikoniserade nålar eller kanyler används för att perforera proppen på infusionsflaskan.

Nimodipin är lätt ljuskänsligt. Användning av infusionsvätskan i direkt solljus ska därför undvikas. Om exponering för direkt solljus inte kan undvikas under infusionen rekommenderas användning av svarta, bruna, gula eller röda sprutor och infusionsslangar, alternativt kan infusionspump och -slangar skyddas med material som är ogenomträngligt för ljus. Infusionsvätskan hålls ändå användbar i diffust ljus eller i artificiellt ljus i 10 timmar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8911

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2.1.1985

Datum för den senaste förnyelsen: 9.11.2004

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.09.2024