

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Nimotop

Wirkstoff: Nimodipin

2. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Calciumantagonist vom 1,4-Dihydropyridin-Typ

Zerebralthapeutikum

3.2 Arzneilich wirksame Bestandteile

1 Filmtablette Nimotop enthält 30 mg Nimodipin.

3.3 Sonstige Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Polyvidon, Crospovidon, Magnesiumstearat, Methylhydroxypropylcellulose, Macrogol 4000, Titandioxid (E 171), Eisenoxid (E 172).

4. Anwendungsgebiete

Behandlung von hirnorganisch bedingten Leistungsstörungen im Alter mit deutlichen Beschwerden wie Gedächtnis-, Antriebs- und Konzentrationsstörungen sowie Stimmungslabilität.

Bevor die Behandlung mit Nimotop begonnen wird, sollte geklärt werden, ob die Krankheitserscheinungen nicht auf einer spezifisch zu behandelnden Grunderkrankung beruhen.

5. Gegenanzeigen

Nimotop darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Nimodipin oder einen der sonstigen Bestandteile. Eine vorhergehende langfristige Anwendung von Antiepileptika vom enzyminduzierenden Typ (Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) führt zu einer Verringerung der Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Nimodipin. Deshalb wird die gleichzeitige Verabreichung von Nimotop in solchen Fällen nicht empfohlen (siehe Wechselwirkungen).

Bei schwerer Einschränkung der Leberfunktion (z. B. Leberzirrhose) soll Nimotop nicht gegeben werden.

Bei sehr alten multimorbiden Patienten und bei Patienten mit schweren Einschränkungen der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate < 20 ml/min) sowie mit schwerer Beeinträchtigung der Herz-Kreislauf-Funktionen sollten die Behandlungsnotwendigkeit mit Nimotop sorgfältig abgewogen und Kontrolluntersuchungen regelmäßig durchgeführt werden.

Vorsicht ist geboten bei ausgeprägter Hypotonie (systolischer Blutdruck unterhalb 90 mmHg).

Nimotop wird während der Schwangerschaft und Stillzeit entsprechend den Anwendungsgebieten nicht angewendet.

6. Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen können auftreten:

Wärme- oder Hitzegefühl, Flush, Blutdrucksenkung (insbesondere bei erhöhter Ausgangslage), Tachykardie, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Magen-Darm-Beschwerden, Übelkeit, Schwächegefühl, periphere Ödeme. Bei einigen Patienten können Symptome einer übermäßigen Aktivierung des ZNS auftreten wie Schlaflosigkeit, gesteigerte motorische Unruhe, Erregung, Aggressivität und Schwitzen. Daneben treten vereinzelt Hyperkinesien und depressive Verstimmungen auf. Weiterhin wurde in einzelnen Fällen über Thrombopenie berichtet.

Hinweis:

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt werden. Auf unerwartete und plötzliche Ereignisse kann dann nicht mehr schnell und gezielt genug reagiert werden. Dem Patienten ist anzuraten, in diesem Fall nicht Auto oder andere Fahrzeuge zu führen, außerdem sollten keine elektrischen Werkzeuge und Maschinen bedient werden oder ohne sicheren Halt gearbeitet werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei Patienten, die blutdrucksenkende Mittel erhalten, kann Nimotop die blutdrucksenkende Wirkung der Begleitmedikation verstärken.

Neuroleptika und Antidepressiva

Die gleichzeitige Verabreichung von Nimodipin und dem Antidepressivum Fluoxetin führt zu bis zu ca. 50 % höheren Plasmakonzentrationen an Nimodipin. Der Fluoxetin-Plasmaspiegel wird deutlich erniedrigt, während der aktive Metabolit Norfluoxetin davon nicht betroffen ist.

Die gleichzeitige Verabreichung von Nimodipin und Nortriptylin führt zu einer leichten Erhöhung des Nimodipin-Plasmaspiegels bei unveränderten Nortriptylin-Plasmakonzentrationen.

Bei der gleichzeitigen Gabe von Nimodipin und Haloperidol bei Patienten mit individueller langfristiger Haloperidol-Behandlung traten keine Anzeichen von Wechselwirkungen auf.

Cimetidin und Antiepileptika

Die gleichzeitige Verabreichung von Nimotop mit Cimetidin oder Valproinsäure kann zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Nimodipin führen.

Eine vorhergehende langfristige Anwendung von Antiepileptika vom enzyminduzierenden Typ (Phenobarbital, Phenytoin oder Carbamazepin) führt zu einer Verringerung der Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Nimodipin. Deshalb wird die gleichzeitige Verabreichung von Nimotop in solchen Fällen nicht empfohlen.

Zidovudin

In experimentellen Untersuchungen führte die gleichzeitige intravenöse Gabe von Zidovudin und Nimodipin zu erhöhten Zidovudin-Plasmaspiegeln.

Grapefruitsaft

Der gleichzeitige Genuss von Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, da erhöhte Blutspiegel von Nimodipin auftreten können.

Rifampicin

Von anderen Arzneistoffen aus der Gruppe der Dihydropyridine (Nifedipin, Nisoldipin) wurde berichtet, dass die gleichzeitige Verabreichung von Rifampicin zu verminderten Plasmaspiegeln der oral verabreichten Dihydropyridine durch Erniedrigung der Bioverfügbarkeit führen kann.

8. Warnhinweise

Keine.

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 3 x 1 Filmtablette Nimotop (3 x 30 mg Nimodipin).

Bei schweren Nierenfunktionsstörungen können Wirkungen und Nebenwirkungen, z. B. Blutdrucksenkung, stärker ausgeprägt sein; in solchen Fällen sollte die Dosis in Abhängigkeit von Ergebnissen aus Blutdruckkontrollen und EKG ggf. reduziert werden.

11. Art und Dauer der Anwendung

Die Filmtabletten Nimotop werden im Allgemeinen unabhängig von den Mahlzeiten gleichmäßig über den Tag verteilt unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

Nach einer mehrmonatigen Anwendung ist zu überprüfen, ob die medikamentöse Behandlung mit Nimotop auch weiter angezeigt ist.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel**a) Symptome der Intoxikation**

Als Folge einer akuten Überdosierung muss mit Flush, Kopfschmerzen, stärkerer Blutdrucksenkung, Tachykardie oder Bradykardie, Magen-Darm-Beschwerden, Übelkeit und ZNS-Symptomen gerechnet werden.

b) Therapie von Intoxikationen

Bei akuter Überdosierung soll die Behandlung mit Nimotop sofort unterbrochen werden. Als sofortige Therapiemaßnahme ist eine Magenspülung mit Kohlezusatz in Betracht zu ziehen. Bei starkem Blutdruckabfall sollte Dopamin oder Noradrenalin intravenös verabreicht werden. Da kein spezifisches Antidot bekannt ist, sollte sich im weiteren die Therapie anderer Begleitwirkungen nach den im Vordergrund stehenden Symptomen richten.

Spezies	Geschlecht	Applikationsweg	LD ₅₀ (mg/kg)	Vertrauensbereich für $p \leq 0,05$
Maus	m	per os	3562	(2746 – 4417)
Maus	m	intravenös	33	(28 – 38)
Ratte	m	per os	6599	(5118 – 10033)
Ratte	m	intravenös	16	(14 – 18)
Kaninchen	w	per os	ca. 5000	
Kaninchen	w	intravenös	ca. 2,5	
Hund	m und w	per os	zwischen 1000 und 2000	
Hund	m und w	intravenös	ca. 4,5	

Mittlere Plasmakonzentrationsverläufe von Nimodipin nach oraler Gabe von 30 mg als Tablette und nach intravenöser Infusion von 0,015 mg/kg für eine Stunde (n=24, ältere Probanden).

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Nimodipin ist ein Calciumantagonist aus der 1,4-Dihydropyridin-Gruppe. Die Substanz durchdringt aufgrund ihrer hohen Lipophilie gut die Blut-Hirn-Schranke. Im Tierexperiment bindet Nimodipin mit hoher Affinität und Selektivität an Ca^{2+} -Kanäle vom L-Typ und blockiert hierüber den transmembranösen Ca^{2+} -Einstrom. Es wird angenommen, dass Nimodipin in den pathologischen Zuständen, die mit einer vermehrten Einstromung von Ca^{2+} -Ionen in die Nervenzellen einhergehen, z.B. bei Hirnischämie, die Stabilität und Funktionsfähigkeit dieser verbessern könnte.

Eine selektive Blockierung der Ca^{2+} -Kanäle in bestimmten Hirnarealen, wie Hippocampus und Kortex, erklärt möglicherweise den positiven Einfluss von Nimodipin auf Lern- und Gedächtnisdefizite, die an verschiedenen Tiermodellen beobachtet wurden. Der gleiche Molekularmechanismus liegt wahrscheinlich der zerebralen gefäßdilatierenden und durchblutungsfördernden Wirkung von Nimodipin zugrunde, die bei Tier und Mensch beobachtet wurde. In welcher Weise die molekularen Effekte von Nimodipin zur Verbesserung der Hirnleistungsstörungen führen, die unter Verwendung neurophysiologischer und klinischer Testmodelle nachgewiesen wurden, bleibt Gegenstand künftiger Untersuchungen.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität (LD_{50})

Siehe Tabelle auf Seite 3.

Chronische Toxizität

In einer Jahresstudie an Hunden wurde die systemische Verträglichkeit von Nimodipin mit Dosen bis 6,25 mg/kg/Tag geprüft. Dosen bis 2,5 mg/kg zeigten sich hierbei schädigungslos, 6,25 mg/kg bewirkten leichte, aber reversible elektrokardiographische Veränderungen als Folge myokardialer Durchblutungsstörungen. Histopathologische Veränderungen waren bei dieser Dosis aber weder am Herzen noch an anderen Organen festzustellen. Ratten, denen Nimodipin 2 Jahre lang in Tagesdosen bis ca. 90 mg/kg/Tag im Futter verabreicht wurde, vertrugen diese Dosen schädigungslos. Auch lagen keine Hinweise auf tumor erzeugende Substanzwirkungen vor.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potential

In einer Lebenszeitstudie erhielten Ratten Nimodipin 2 Jahre lang in Dosierungen bis 1800 ppm (ca. 90 mg/kg/Tag) im Futter, ohne dass sich Hinweise auf ein tumor erzeugendes Potential der Substanz ergaben. Auch in einer Langzeitstudie an Mäusen über 21 Monate waren in Dosen bis 500 mg/kg/Tag p.o. keine Hinweise auf ein tumor erzeugendes Potential von Nimodipin feststellbar.

Nimodipin wurde einer ausführlichen Mutagenitätsprüfung unterzogen. Tests zur Induktion von Gen- und Chromosomenmutationen ergaben keine relevanten Hinweise auf mutagene Wirkungen.

Reproduktionstoxizität

Die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten sowie ihrer Nachkommen wurde durch Dosen bis 30 mg/kg/Tag nicht beeinträchtigt.

Bei Verabreichung von 10 mg/kg/Tag an trächtige Ratten während der Embryogenese zeigten sich keine nachteiligen Wirkungen. Ab 30 mg/kg/Tag trat eine Wachstumshemmung auf, die zu einer Verringerung der Fetengewichte führte, nach 100 mg/kg/Tag starben vermehrt Keimlinge in utero ab. Teratogene Effekte wurden nicht beobachtet.

Embryotoxizitätsstudien am Kaninchen mit Dosen bis zu 10 mg/kg/Tag p.o. ergaben keine Hinweise auf teratogene oder andere embryotoxische Substanzwirkungen.

Zur Peri- und Postnatalentwicklung wurden Studien an der Ratte mit Dosen bis zu 30 mg/kg/Tag durchgeführt. In einer Studie wurden eine erhöhte peri- und postnatale Sterblichkeit sowie Verzögerungen bei der körperlichen Entwicklung beobachtet (ab 10 mg/kg). Diese Befunde konnten in weiteren Studien nicht bestätigt werden.

Es liegen keine Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung während der Schwangerschaft und der Stillzeit vor.

13.3 Pharmakokinetik

Absorption

Die Absorption des oral verabreichten Wirkstoffes Nimodipin erfolgt praktisch vollständig. Bereits 10 – 15 Minuten nach Tablettengabe können der unveränderte Wirkstoff und seine frühen „First-pass“-Stoffwechselprodukte im Plasma nachgewiesen werden. Nach mehrfacher oraler Gabe (3 x 30 mg täglich) werden mittlere maximale Plasmakonzentrationen ($C_{\max}$) von 12,3 – 17,5 ng/ml bei jungen und von 26 ± 10 ng/ml bei älteren Menschen gemessen, die nach 0,6 – 1,6 Stunden ($t_{\max}$) erreicht werden. Die maximale Plasmakonzentration und die Fläche unter der Kurve steigen bis zur höchsten geprüften Dosierung von 90 mg dosisproportional an.

Bei Dauerinfusion von 0,03 mg/kg/h werden mittlere Steady-State-Plasmakonzentrationen von 17,6 – 26,6 ng/ml erreicht. Nach intravenöser Bolusinjektion fallen die Nimodipin-Plasmakonzentrationen biphasisch mit Halbwertszeiten von 5 – 10 Minuten und von etwa 60 Minuten ab. Das Verteilungsvolumen (V_{ss} , nach Zwei-Kompartiment-Modell berechnet) wird bei i.v. Gabe zu 0,9 – 1,6 l/kg KG berechnet. Die totale (systemische) Clearance beträgt 0,6 – 1,9 l/h/kg.

Proteinbindung und Verteilung

Nimodipin wird zu 97 – 99 % an Plasmaproteine gebunden. Dem Vollblut zugesetztes Nimodipin verteilt sich zu etwa gleichen Teilen zwischen den Erythrozyten und dem Plasma. Nimodipin hat sich im Tierversuch als plazentagängig erwiesen. An der lactierenden Ratte konnte zudem der Übertritt in die Muttermilch nachgewiesen werden. Beide Vorgänge sind auch für den Menschen wahrscheinlich, obwohl bis jetzt keine Humandaten vorliegen.

Nimodipin kann nach oraler und i.v. Gabe in der Cerebrospinalflüssigkeit in Konzentrationen nachgewiesen werden, die ca. 0,5 % der gemessenen Plasmakonzentrationen betragen. Diese entsprechen etwa der freien Konzentration im Plasma.

Metabolismus, Elimination und Exkretion

Nimodipin wird metabolisch eliminiert. Dabei stehen die Dehydrogenierung des Dihydropyridin-Ringes und die oxidative Esterspaltung im Vordergrund. Die oxidative Esterspaltung, die Hydroxylierung der 2- und 6-Methyl-Gruppe und die Glukuronidierung als Konjugationsreaktion sind weitere wichtige Metabolisierungsschritte. Die im Plasma auftretenden drei primären Metaboliten zeigen keine oder nur therapeutisch unbedeutende Restaktivität.

Eine Beeinflussung der Leberenzyme durch Induktion oder Hemmung ist nicht bekannt. Die Metaboliten werden beim Menschen zu ca. 50 % renal und zu ca. 30 % biliär ausgeschieden.

Die Eliminationskinetik ist linear. Die Halbwertszeit für Nimodipin beträgt zwischen 1,1 und 1,7 Stunden. Die terminale Halbwertszeit von 5 – 10 Stunden ist für die Festlegung des Dosisintervalls nicht von Bedeutung.

Siehe Abbildung

13.4 Bioverfügbarkeit

Aufgrund der hohen Metabolisierungsrate bei der ersten Leberpassage („first pass“ ca. 85 – 90 %) beträgt die absolute Bioverfügbarkeit 10 – 15 %.

Bei der gemeinsamen Anwendung mit den Antiepileptika Phenobarbital, Phenytoin oder Carbamazepin wird die Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Nimodipin stark erniedrigt. Die verminderte Bioverfügbarkeit wird durch die enzyminduzierenden Eigenschaften dieser Antiepileptika erklärt, die zu einem verstärkten First-pass-Metabolismus führen. Von anderen Dihydropyridinen (Nifedipin, Nisoldipin) wurde berichtet, dass die gleichzeitige Verabreichung von Rifampicin zu verminderten Plasmaspiegeln der oral verabreichten Dihydropyridine durch Erniedrigung der Bioverfügbarkeit führen kann.

14. Sonstige Hinweise

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion liegen noch keine ausreichenden Erfahrungen vor, deshalb ist auf die Verträglichkeit des Präparates besonders zu achten. Zur Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit siehe 5.

15. Dauer der Haltbarkeit

Entsprechend der in den Lieferländern festgelegten Haltbarkeitsdauer.

Nach Ablauf des auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatums soll Nimotop nicht mehr angewendet werden.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

30 Filmtabletten

60 Filmtabletten

100 Filmtabletten

Anstaltspackung

18. Stand der Information

Juli 2001

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH

Am Gänslehen 4 – 6

83451 Piding

Tel.: 08651/704-0

Fax: 08651/704-324