

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nimotop®, 30 mg, Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette Nimotop enthält 30 mg Nimodipin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Runde, gelbe, bikonvexe Filmtabletten, die auf einer Seite mit dem „Bayer-Kreuz“ und auf der anderen Seite mit „SK“ gekennzeichnet sind.

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung
Dosierung

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

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die das Cytochrom-P450-3A4-System hemmen oder induzieren, kann eine Anpassung der Dosis erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nimotop bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei schweren Nierenfunktionsstörungen (glomeruläre Filtrationsrate < 20 ml/min) sollte die Notwendigkeit der Behandlung sorgfältig überdacht werden. Kontrolluntersuchungen sollten regelmäßig durchgeführt werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei schweren Leberfunktionsstörungen, insbesondere Leberzirrhose, kann aufgrund einer reduzierten First-Pass-Kapazität und einer verringerten metabolischen Clearance die Bioverfügbarkeit von Nimodipin erhöht sein. Deshalb darf Nimodipin bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (z. B. Leberzirrhose) nicht zur Behandlung von Hirnleistungsstörungen angewandt werden.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten werden als Ganzes und unabhängig von den Mahlzeiten gleichmäßig über den Tag verteilt unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (vorzugsweise einem Glas Wasser) eingenommen. Der Abstand zwischen den jeweiligen Einnahmezeit-

punkten sollte mindestens 4 Stunden betragen. Grapefruitsaft muss vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

4.3 Gegenanzeigen

Nimotop darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin oder den Antiepileptika Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin, da durch diese Arzneimittel die Wirksamkeit von Nimotop signifikant verringert werden kann (siehe Abschnitt 4.5).
- schwerer Einschränkung der Leberfunktion, insbesondere Leberzirrhose. Dies kann aufgrund einer reduzierten First-Pass-Kapazität und einer verringerten metabolischen Clearance zu einer Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Nimodipin führen. Deshalb darf Nimodipin bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (z. B. Leberzirrhose) nicht zur Behandlung von Hirnleistungsstörungen angewandt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei folgenden Krankheitszuständen sollte die Behandlungsnotwendigkeit mit Nimodipin sorgfältig abgewogen und Kontrolluntersuchungen sollten regelmäßig durchgeführt werden:

- bei sehr alten, multimorbiden Patienten
- bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate < 20 ml/min)
- bei schwerer Beeinträchtigung der Herz-Kreislauf-Funktionen

Vorsicht ist angezeigt bei Patienten mit niedrigem Blutdruck (systolischer Blutdruck unter 100 mmHg).

Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder innerhalb der ersten vier Wochen nach einem akuten Herzinfarkt sollten Ärzte das potentielle Risiko (z. B. einer reduzierten Durchblutung der Koronararterie und myokardialen Ischämie) gegen den Nutzen (z. B. Verbesserung der Hirndurchblutung) abwägen.

Nimodipin wird über das Cytochrom-P450-3A4-System metabolisiert. Daher können Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie dieses Enzymsystem entweder inhibieren oder induzieren, den First-Pass-Metabolismus oder die Ausscheidung von Nimodipin verändern (siehe Abschnitte 4.5 und 4.2 „Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion“).

Die Plasmaspiegel von Nimodipin können z. B. durch folgende Arzneimittel, die als Inhibitoren des Cytochrom-P450-3A4-Systems bekannt sind, erhöht werden:

- Makrolid-Antibiotika (z. B. Erythromycin)
- HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir)
- Antimykotika vom Azol-Typ (z. B. Ketoconazol)

- die Antidepressiva Nefazodon und Fluoxetin
 - Quinupristin/Dalfopristin
 - Cimetidin
 - Valproinsäure
- Wenn Nimotop gleichzeitig mit einem dieser Arzneimittel angewendet wird, sollte der Blutdruck überwacht werden und, falls erforderlich, eine Verringerung der Nimotop-Dosis in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nimotop bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Da zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen noch keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen, ist diese Altersgruppe bislang nicht für eine Therapie mit Nimodipin vorgesehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
Arzneimittel, die Nimodipin beeinflussen

Nimodipin wird über das Cytochrom-P450-3A4-System, das sowohl in der intestinalen Mukosa als auch in der Leber lokalisiert ist, metabolisiert. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die dieses Enzymsystem induzieren oder hemmen, den First-Pass-Metabolismus oder die Clearance von Nimodipin verändern (siehe Abschnitt 4.2 „Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion“).

Sowohl das Ausmaß als auch die Dauer von Interaktionen sollten in Betracht gezogen werden, wenn Nimodipin zusammen mit den folgenden Arzneimitteln verabreicht werden soll:

Rifampicin

Aus den Erfahrungen mit anderen Calciumantagonisten ist zu erwarten, dass Rifampicin den metabolischen Abbau von Nimodipin durch Enzyminduktion beschleunigt und damit bei gleichzeitiger Anwendung die Wirksamkeit von Nimodipin signifikant verringert wird. Deshalb ist die Anwendung von Nimodipin in Kombination mit Rifampicin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Antiepileptika, die das Cytochrom-P450-3A4-System induzieren wie Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin

Durch eine vorangegangene Langzeitbehandlung mit den Antiepileptika Phenobarbital, Phenytoin oder Carbamazepin wird die Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Nimodipin deutlich verringert. Die gleichzeitige orale Einnahme von Nimotop zusammen mit diesen Antiepileptika ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Nimodipin und den nachfolgend aufgeführten Inhibitoren des Cytochrom-P450-3A4-Systems muss der Blutdruck überwacht werden und ggf. die Nimodipin-Dosis angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Makrolid-Antibiotika (z. B. Erythromycin)

Studien zu den Wechselwirkungen zwischen Nimodipin und Makrolid-Antibiotika wurden nicht durchgeführt. Es ist bekannt, dass bestimmte Makrolid-Antibiotika das Cytochrom-P450-3A4-System inhibieren.

Die Möglichkeit einer Arzneimittelwechselwirkung kann zurzeit nicht ausgeschlossen werden. Daher sollten Makrolid-Antibiotika nicht gleichzeitig mit Nimodipin angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Azithromycin hat trotz seiner strukturellen Verwandtschaft mit der Klasse der Makrolid-Antibiotika keine CYP3A4-hemmenden Eigenschaften.

HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir)
Formale Studien zu potentiellen Wechselwirkungen zwischen Nimodipin und HIV-Proteaseinhibitoren wurden nicht durchgeführt. Arzneimittel dieser Klasse wurden als potente Inhibitoren des Cytochrom-P450-3A4-Systems beschrieben. Daher kann ein Potential zu einer ausgeprägten und klinisch relevanten Erhöhung der Nimodipin-Plasmakonzentrationen bei gleichzeitiger Anwendung mit diesen Proteaseinhibitoren nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Antimykotika vom Azol-Typ (z. B. Ketoconazol)

Eine formale Studie zu potentiellen Wechselwirkungen zwischen Nimodipin und Ketoconazol wurde nicht durchgeführt. Antimykotika vom Azol-Typ sind dafür bekannt, dass sie das Cytochrom-P450-3A4-System inhibieren. Diverse Wechselwirkungen wurden für andere Calcium-Antagonisten vom Dihydropyridin-Typ berichtet. Daher kann bei gleichzeitiger oraler Anwendung von Nimodipin eine signifikante Erhöhung der systemischen Bioverfügbarkeit von Nimodipin bedingt durch einen erniedrigten First-Pass-Metabolismus nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nefazodon

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung einer potentiellen Interaktion zwischen Nimodipin und Nefazodon durchgeführt, jedoch ist bekannt, dass dieses Antidepressivum ein wirksamer Inhibitor des Cytochrom-P450-3A4-Systems ist. Daher kann eine Zunahme der Nimodipin-Plasmakonzentration bei Komedikation mit Nefazodon nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fluoxetin

Die gleichzeitige Verabreichung von Nimodipin und dem Antidepressivum Fluoxetin führte im Steady-State zu etwa 50 % höheren Plasmakonzentrationen an Nimodipin. Der Fluoxetin-Plasmaspiegel war deutlich erniedrigt, während der aktive Metabolit Norfluoxetin davon nicht betroffen war (siehe Abschnitt 4.4).

Quinupristin/Dalfopristin

Basierend auf den Erfahrungen mit dem Calcium-Antagonisten Nifedipin kann es bei gleichzeitiger Anwendung von Nimodipin und Quinupristin/Dalfopristin zu erhöhten Nimodipin-Plasmakonzentrationen kommen (siehe Abschnitt 4.4).

Cimetidin

Die gleichzeitige Verabreichung des H₂-Antagonisten Cimetidin kann zu einer Erhöhung der Nimodipin-Plasmakonzentration führen (siehe Abschnitt 4.4).

Valproinsäure

Die gleichzeitige Verabreichung des Antikonvulsivums Valproinsäure kann zu einer Erhöhung der Nimodipin-Plasmakonzentration führen (siehe Abschnitt 4.4).

Weitere Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Nortriptylin

Die gleichzeitige Verabreichung von Nimodipin und Nortriptylin führt im Steady-State zu einer leichten Abnahme der Nimodipin-Exposition bei unveränderten Nortriptylin-Plasmakonzentrationen.

Wirkungen von Nimodipin auf andere Arzneimittel

Blutdrucksenkende Arzneimittel

Durch Nimodipin kann der blutdrucksenkende Effekt von gleichzeitig verabreichten Antihypertensiva verstärkt werden, wie z. B.:

- Diuretika
- β -Rezeptorenblocker
- ACE-Inhibitoren
- A1-Rezeptorantagonisten
- andere Calciumantagonisten
- α -Rezeptorenblocker
- PDE-5-Inhibitoren
- Alpha-Methyl dopa

Falls sich jedoch die Kombination mit einem dieser Arzneimittel als unvermeidbar erweisen sollte, ist eine besonders sorgfältige Überwachung des Patienten erforderlich.

Zidovudin

In einer experimentellen Untersuchung an Affen führte die gleichzeitige intravenöse Gabe des HIV-Arzneimittels Zidovudin und Nimodipin als i.v.-Bolus-Gabe zu signifikant erhöhten Zidovudin-Plasmaspiegeln (AUC), wohingegen das Verteilungsvolumen und die Clearance signifikant verringert wurden.

Interaktionen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Grapefruitsaft

Durch Grapefruitsaft wird das Cytochrom-P450-3A4-System gehemmt. Bei gleichzeitiger Verabreichung eines Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ und Grapefruitsaft kommt es daher aufgrund eines verringerten First-Pass-Metabolismus oder einer verlangsamten Ausscheidung zu erhöhten Plasmakonzentrationen und zu einer verlängerten Wirkungsdauer von Nimodipin. Dadurch kann die blutdrucksenkende Wirkung verstärkt sein. Dieser Effekt kann über mindestens 4 Tage nach der letzten Einnahme von Grapefruitsaft anhalten. Während der Nimodipin-Behandlung ist deshalb der Genuss von Grapefruit bzw. Grapefruitsaft zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Erfahrungen aus geeigneten und kontrollierten Studien mit Schwangeren liegen nicht vor. Wenn Nimodipin während der Schwangerschaft angewendet werden soll, müssen daher Nutzen und mögliche Risiken entsprechend der Schwere des Krankheitsbildes gegeneinander abgewogen werden.

Stillzeit

Nimodipin und seine Metaboliten treten in der Muttermilch in Konzentrationen von vergleichbarer Größenordnung wie im Plasma der Mutter auf. Mütter sollten daher während der Behandlung nicht stillen.

Fertilität

Bei der *in-vitro*-Fertilisation wurden Calciumantagonisten in einzelnen Fällen mit reversiblen biochemischen Veränderungen der Spermienköpfe in Verbindung gebracht, was zu einer eingeschränkten Funktion der Spermien führen könnte. Es ist nicht bekannt, inwieweit dieser Befund bei einer kurzzeitigen Behandlung von Bedeutung ist.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Generell kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt sein und eventuell Schwindel auftreten.

Auf unerwartete und plötzliche Ereignisse kann dann nicht mehr schnell und gezielt genug reagiert werden. Dem Patienten ist anzuraten, in diesem Fall nicht Auto zu fahren 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.

4.8 Nebenwirkungen

Im Folgenden sind die in klinischen Studien mit Nimodipin in der Indikation „hirnorganisch bedingte Leistungsstörungen im Alter“ (placebokontrollierte Studien: Nimodipin N = 1.594; Placebo N = 1.558; nicht-kontrollierte Studien: Nimodipin N = 8.049, Stand 20.10.2005) beobachteten Nebenwirkungen gemäß CIOMS III nach Häufigkeitskategorien sortiert sowie die in Post-Marketing-Berichten genannten Nebenwirkungen aufgeführt (Stand: 10/2005). Nebenwirkungen, die in der Kategorie „Häufig“ aufgelistet sind, wurden mit einer Häufigkeit von unter 2 % beobachtet.

Die Nebenwirkungshäufigkeiten für Nimodipin sind in der unten aufgeführten Tabelle zusammengefasst. Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100, < 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000, < 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle auf Seite 3

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktion Hautausschlag
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerz Schwindel Schwindelgefühl Hyperkinesie Tremor
Herzkrankungen		Herzklopfen Tachykardie
Gefäßkrankungen	Hypotonie Vasodilatation	Synkope Ödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Verstopfung Durchfall Blähungen

liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Als Folge einer akuten Überdosierung muss mit deutlicher Blutdrucksenkung, Tachykardie oder Bradykardie, Magen-Darm-Beschwerden und ZNS-Symptomen wie z. B. Übelkeit gerechnet werden.

Therapie von Intoxikationen

Bei akuter Überdosierung muss die Behandlung mit Nimotop Filmtabletten sofort unterbrochen werden. Notfallmaßnahmen sollten sich nach den Symptomen richten. Als sofortige Therapiemaßnahme ist eine Magenspülung mit Medizinischer Kohle in Betracht zu ziehen. Bei starkem Blutdruckabfall sollte Dopamin oder Noradrenalin intravenös verabreicht werden. Da kein spezifisches Antidot bekannt ist, sollte sich die weitere Behandlung nach den im Vordergrund stehenden Symptomen richten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidemivium, ATC-Code: N06DX18

Wirkmechanismus

Nimodipin ist ein Calciumantagonist aus der 1,4-Dihydropyridingruppe. 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 Hippokampus 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 gefäßdilatorischen 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption des oral verabreichten Wirkstoffes Nimodipin erfolgt praktisch vollständig. Bereits 10–15 Minuten nach Tabletten-gabe können der unveränderte Wirkstoff und seine frühen „First-Pass“-Stoffwechselprodukte im Plasma nachgewiesen werden. Nach mehrfacher oraler Gabe (3×30 mg täglich) werden mittlere maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}) 7,3–43,2 ng/ml bei älteren Menschen gemessen, die nach 0,6–1,6 Stunden (t_{max}) erreicht werden. Nach einer Einmaldosis von 30 mg bzw. 60 mg werden bei jungen Menschen mittlere maximale Plasmakonzentrationen von 16 ± 8 ng/ml bzw. 31 ± 12 ng/ml gemessen. Die maximale Plasmakonzentration und die Fläche unter der Kurve (AUC) 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. Nimodipin hat sich im Tierversuch als plazentagängig erwiesen. Obwohl hierüber keine Humandaten vorliegen, ist eine Plazentagängigkeit auch für den Menschen anzunehmen. Bei Versu-

chen an Ratten wurden in der Milch der Muttertiere wesentlich höhere Konzentrationen von Nimodipin und/oder seinen Metaboliten nachgewiesen als im Plasma. Beim Menschen wird Nimodipin in der Muttermilch in Konzentrationen von vergleichbarer Größenordnung wie im Plasma gemessen. 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.

Biotransformation, Elimination und Exkretion

Nimodipin wird über das Cytochrom-P450-3A4-System metabolisch eliminiert. Dabei stehen die Dehydrogenierung des Dihydropyridin-Ringes und die oxidative Esterspaltung im Vordergrund. Die oxidative Esterspaltung, die Hydroxylierung der 2- und 6-Methylgruppe 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 1,1–1,7 Stunden. Die terminale Halbwertszeit von 5–10 Stunden ist für die Festlegung des Dosisintervalls nicht von Bedeutung.

Siehe Abbildung auf Seite 4

Bioverfügbarkeit

Aufgrund der hohen Metabolisierungsrate bei der ersten Leberpassage („First-Pass“ ca. 85–95%) beträgt die absolute Bioverfügbarkeit 5–15%.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

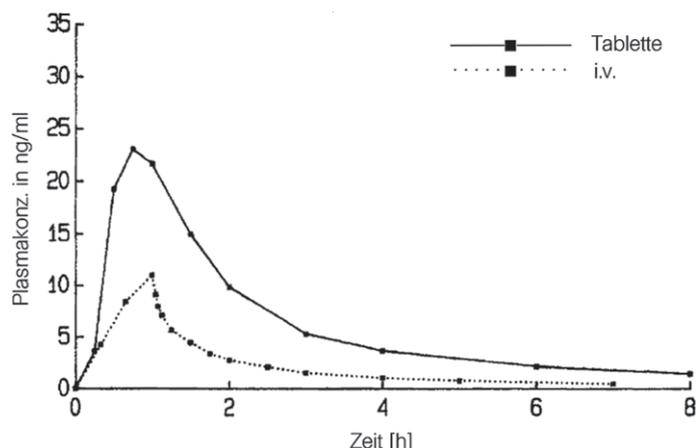
Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe, zur Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zum Einfluss auf die männliche und weibliche Fertilität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei trächtigen Ratten führten Dosen von 30 mg/kg/Tag und höher zu verringertem Wachstum und Gewicht der Föten. Bei 100 mg/kg/Tag starben die Embryos ab. Teratogene Wirkungen wurden nicht beobachtet. An Kaninchen traten bei Dosen bis zu 10 mg/kg/Tag keine Embryotoxizität und Teratogenität auf. In einer Studie zur peripostnatalen Toxizität an Ratten bewirkten Dosen von 10 mg/kg/Tag und mehr eine Zunahme der Sterblichkeit und eine verzögerte körperliche Entwicklung. In darauffolgenden durchgeführten Studien wurden diese Ergebnisse nicht bestätigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Povidon K25, Crospovidon, Magnesiumstearat, Hypromellose, Macrogol 4000, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid (gelb, E 172).



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)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Faltschachteln mit PP/Aluminiumfolie-Blistern: 5 Jahre
 Faltschachteln mit PVC/PVDC/Aluminiumfolie-Blistern: 4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachteln mit PP/Aluminiumfolie-Blistern oder Faltschachteln mit PVC/PVDC/Aluminiumfolie-Blistern.
 Packungen mit 30 und 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Vital GmbH
 51368 Leverkusen
 Tel.: 0214/30-5 13 48
 Fax: 0214/2605-5 16 03
 E-Mail: medical-information@bayer.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zul.-Nr.: 14855.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 13. September 1990
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 28. August 2001

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt