

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NIMOTOP 30 mg compresse rivestite
NIMOTOP 30 mg/0,75 mL gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

NIMOTOP 30 mg compresse rivestite
Ogni compressa rivestita contiene:
principio attivo: nimodipina 30 mg

NIMOTOP 30 mg/0,75 mL gocce orali, soluzione
0,75 mL di soluzione contengono:
principio attivo: nimodipina 30 mg
Eccipienti con effetti noti: etanolo 96% e olio di ricino poliossidrilato idrogenato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita
Gocce orali, soluzione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Prevenzione e terapia di deficit neurologici ischemici correlati a vasospasmo cerebrale.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Nella profilassi e nel trattamento dei deficit neurologici ischemici conseguenti a vasospasmo cerebrale indotto da emorragia subaracnoidea, terminata la terapia parenterale, si raccomanda di proseguire la somministrazione di nimodipina per via orale per circa 7 giorni (60 mg - 2 compresse da 30 mg o 1,5 ml di soluzione, corrispondenti a 2 contagocce riempiti fino alla tacca - 6 volte al giorno, ad intervalli di 4 ore).

Nei pazienti che sviluppano reazioni avverse, la dose dovrebbe essere ridotta secondo le necessità o dovrebbe essere sospeso il trattamento.

In caso di somministrazione concomitante con inibitori o induttori del sistema CYP 3A4, può rendersi necessaria una modulazione del dosaggio (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Nimotop in pazienti di età inferiore ai 18 anni non è stata stabilita.

Pazienti con funzionalità epatica compromessa

Una funzionalità epatica gravemente compromessa e particolarmente la cirrosi epatica, può causare un aumento della biodisponibilità della nimodipina, dovuto ad una diminuzione dell'effetto di primo passaggio e della clearance metabolica. Gli effetti farmacologici e gli effetti indesiderati, come l'abbassamento della pressione arteriosa, possono essere più pronunciati in questi pazienti.

In questi casi la dose deve essere ridotta o, se necessario, bisogna considerare la sospensione del trattamento.

Modo di somministrazione

Nimotop va assunto lontano dai pasti, le compresse con un po' di liquido, le gocce diluite in poca acqua.

Non assumere con succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5).

Non immergere il contagocce nell'acqua e non sciacquarlo. Dopo aver messo le gocce nell'acqua riporre il contagocce nel flacone.

L'intervallo tra le singole somministrazioni non dovrebbe essere inferiore alle 4 ore.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

L'uso della nimodipina in concomitanza con rifampicina è controindicato, in quanto l'assunzione contemporanea di rifampicina può ridurre significativamente l'efficacia della nimodipina (vedere paragrafo 4.5).

La terapia concomitante con nimodipina per via orale e farmaci antiepilettici, quali fenobarbital, fenitoina o carbamazepina, è controindicata, in quanto l'assunzione contemporanea di tali farmaci può ridurre significativamente l'efficacia della nimodipina (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza e allattamento.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Nei pazienti con insufficienza renale grave (filtrazione glomerulare ≤ 20 ml/min), che necessitano di un trattamento con Nimotop, si raccomanda un attento monitoraggio.

Una funzionalità epatica gravemente compromessa e particolarmente la cirrosi epatica, può causare un aumento della biodisponibilità della nimodipina, dovuto ad una diminuzione dell'effetto di primo passaggio e della clearance metabolica. Gli effetti farmacologici e gli effetti indesiderati, come l'abbassamento della pressione arteriosa, possono essere più pronunciati in questi pazienti (vedere par.4.2).

Anche se non vi sono evidenze che il trattamento con Nimotop sia associato ad un aumento della pressione endocranica, si raccomanda un attento controllo in questi casi od in condizioni caratterizzate da un aumento del contenuto di acqua nel tessuto cerebrale (edema cerebrale generalizzato).

Nimotop deve essere utilizzato con cautela anche nei pazienti ipotensi (pressione arteriosa sistolica < 100 mmHg).

Nei pazienti con angina instabile o nelle prime 4 settimane dopo un infarto acuto del miocardio il medico deve valutare il rischio potenziale (ridotta perfusione coronarica ed ischemia del miocardio) in relazione al beneficio atteso (miglioramento della perfusione cerebrale).

La nimodipina viene metabolizzata attraverso il sistema del citocromo P450 3A4. I farmaci che sono noti inibitori o induttori di questo sistema enzimatico possono quindi modificare l'effetto di primo passaggio o la clearance della nimodipina (vedere paragrafo 4.2 e 4.5).

Farmaci che notoriamente inibiscono il sistema del citocromo P450 3A4, e che quindi possono causare un aumento della concentrazione plasmatica di nimodipina, sono, per esempio:

- antibiotici macrolidi (es. eritromicina)
- inibitori delle proteasi anti-HIV (es. ritonavir)

- antimicotici azolici (es. ketoconazolo)
- gli antidepressivi nefazodone e fluoxetina
- quinupristin/dalfopristin
- cimetidina
- acido valproico.

In caso di somministrazione concomitante di questi farmaci, la pressione arteriosa deve essere monitorata e, se necessario, deve essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio di nimodipina.

NIMOTOP gocce orali, soluzione contiene etanolo (alcol)

Questo medicinale contiene 720,9 mg di alcol (etanolo) in ogni dose, che è equivalente a 480,6 mg/ml (48,06 vol%). La quantità in ogni dose (1,5 ml) di questo medicinale è equivalente a meno di 10 ml di birra o 6 ml di vino.

La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

NIMOTOP gocce orali, soluzione contiene olio di ricino poliossidrilato idrogenato

Può causare disturbi gastrici e diarrea.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Effetti di altri farmaci sulla nimodipina

La nimodipina viene metabolizzata attraverso il sistema del citocromo P450 3A4, localizzato sia a livello della mucosa intestinale sia del fegato. I farmaci che sono noti inibitori o induttori di questo sistema enzimatico possono quindi modificare l'effetto di primo passaggio o la clearance della nimodipina (vedere paragrafo 4.2 "Pazienti con funzionalità epatica compromessa").

L'entità e la durata di questa interazione devono essere prese in considerazione quando la nimodipina è somministrata contemporaneamente ai seguenti farmaci:

Rifampicina

Esperienze con altri calcio-antagonisti lasciano ritenere che la rifampicina acceleri il metabolismo della nimodipina attraverso un processo di induzione enzimatica. Perciò l'efficacia della nimodipina potrebbe essere significativamente ridotta se somministrata con rifampicina.

L'uso della nimodipina con la rifampicina è quindi controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Farmaci antiepilettici induttori del sistema del citocromo P450 3A4, come il fenobarbital, la fenitoina o la carbamazepina.

Una precedente terapia cronica con i farmaci antiepilettici fenobarbital, fenitoina o carbamazepina riduce in maniera marcata la biodisponibilità della nimodipina somministrata per via orale. Pertanto, la terapia concomitante con questi farmaci e la nimodipina per via orale è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori del sistema del citocromo P450 3A4

In caso di somministrazione concomitante con i seguenti inibitori del sistema del citocromo P450 3A4, la pressione arteriosa deve essere monitorata e, se necessario, deve essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio di nimodipina (vedere paragrafo 4.2).

Antibiotici macrolidi (ad es. eritromicina)

Non sono stati condotti studi di interazione fra antibiotici macrolidi e nimodipina. Alcuni antibiotici macrolidi sono noti inibitori del sistema del citocromo P450 3A4 e l'eventualità di un'interazione a questo livello non può essere esclusa. Perciò gli antibiotici macrolidi non devono essere usati in associazione con nimodipina (vedere paragrafo 4.4).

L'azitromicina, anche se strutturalmente correlata alla classe degli antibiotici macrolidi, non è un inibitore del sistema del citocromo CYP 3A4.

Inibitori delle proteasi anti-HIV (ad es. ritonavir, indinavir, nelfinavir o saquinavir)

Non sono stati condotti veri e propri studi per investigare la potenziale interazione tra nimodipina e inibitori delle proteasi anti-HIV. E' stato segnalato che alcuni farmaci di questa classe sono potenti inibitori del sistema del citocromo P450 3A4. Per questo motivo, la possibilità di un aumento marcato e clinicamente rilevante della concentrazione plasmatica di nimodipina, in caso di sua somministrazione in concomitanza con uno di questi farmaci, non può essere esclusa (vedere paragrafo 4.4).

Antimicotici azolici (ad es. ketoconazolo)

Non sono stati condotti veri e propri studi per investigare la potenziale interazione tra nimodipina e ketoconazolo. E' noto che gli antimicotici azolici inibiscono il sistema del citocromo P450 3A4, e varie interazioni sono state segnalate per altri calcio-antagonisti diidropiridinici. Quindi, nel caso siano somministrati assieme a nimodipina orale, non si può escludere un sostanziale aumento della biodisponibilità sistemica della nimodipina, dovuto ad una diminuzione del metabolismo di primo passaggio (vedere paragrafo 4.4).

Nefazodone

Non sono stati condotti veri e propri studi per investigare la potenziale interazione tra nimodipina e nefazodone. Questo farmaco antidepressivo è notoriamente un potente inibitore del sistema del citocromo P450 3A4. Quindi, nel caso in cui il nefazodone sia somministrato assieme a nimodipina, non si può escludere un sostanziale aumento della concentrazione plasmatica di nimodipina (vedere paragrafo 4.4).

Fluoxetina

La contemporanea somministrazione di nimodipina con l'antidepressivo fluoxetina allo stato stazionario ha condotto ad un aumento di circa il 50% dei livelli plasmatici di nimodipina. La concentrazione della fluoxetina è diminuita in modo marcato, mentre la concentrazione del suo metabolita attivo norfluoxetina non è stata influenzata (vedere paragrafo 4.4).

Quinupristin/dalfopristin

Sulla base di esperienze con il calcio-antagonista nifedipina, la somministrazione concomitante di nimodipina e quinupristin/dalfopristin può portare ad un aumento della concentrazione plasmatica di nimodipina (vedere paragrafo 4.4).

Cimetidina

La somministrazione contemporanea di nimodipina e cimetidina (un antagonista H₂) può portare ad un aumento della concentrazione plasmatica di nimodipina (vedere paragrafo 4.4).

Acido valproico

La somministrazione contemporanea di nimodipina e acido valproico (un anticonvulsivo) può portare ad un aumento della concentrazione plasmatica di nimodipina (vedere paragrafo 4.4).

Ulteriori interazioni

Nortriptilina

L'assunzione contemporanea di nimodipina e nortriptilina allo stato stazionario ha condotto ad un modesto decremento nella concentrazione della nimodipina senza influenzare i livelli plasmatici della nortriptilina.

Effetti della nimodipina su altri farmaci

Farmaci antipertensivi

La nimodipina può aumentare l'effetto ipotensivo di farmaci anti-ipertensivi somministrati contemporaneamente, come, per esempio:

- diuretici
- β -bloccanti
- ACE-inibitori
- A1 antagonisti
- altri calcio-antagonisti

- α -bloccanti
- inibitori della PDE5
- α -metildopa

Nel caso un'associazione di questo tipo sia inevitabile, è necessario un monitoraggio del paziente particolarmente attento.

Zidovudina

In uno studio nella scimmia la simultanea somministrazione endovenosa del farmaco anti-HIV zidovudina e di nimodipina in bolo ha indotto un incremento significativo della AUC della zidovudina, con una significativa riduzione del suo volume di distribuzione e della sua clearance.

Interazioni con gli alimenti

Succo di pompelmo

Il succo di pompelmo inibisce il sistema del citocromo P450 3A4.

L'assunzione contemporanea di succo di pompelmo e di calcio-antagonisti diiprodipiridinici aumenta la concentrazione plasmatica e la durata d'azione di quest'ultima, a causa di una diminuzione del suo metabolismo di primo passaggio o della sua clearance. Come conseguenza di ciò, l'effetto antipertensivo della nimodipina può risultare aumentato. Questo fenomeno può durare per almeno 4 giorni dopo l'ultima ingestione di succo di pompelmo. L'ingestione di pompelmo o succo di pompelmo deve quindi essere evitata durante il trattamento con nimodipina (vedere paragrafo 4.2)

Casi in cui non si è evidenziata un'interazione

Aloperidolo

La contemporanea somministrazione di nimodipina allo stato stazionario a pazienti in trattamento a lungo termine con aloperidolo non ha messo in evidenza nessuna potenziale reciproca interazione.

La contemporanea somministrazione di nimodipina per via orale e di diazepam, digossina, glibenclamide, indometacina, ranitidina e warfarin non ha messo in evidenza nessuna potenziale reciproca interazione.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono studi controllati adeguati sulle donne in gravidanza.

Qualora si ritenga necessario somministrare Nimotop in gravidanza, occorre considerare attentamente i benefici attesi ed i rischi potenziali in rapporto alla gravità del quadro clinico.

Allattamento

E' stato evidenziato che la nimodipina ed i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno in una concentrazione dello stesso ordine di grandezza di quella presente nel plasma materno. Si consiglia alle madri di non allattare durante l'assunzione del medicinale.

Fertilità

In singoli casi di fertilizzazione in-vitro, i calcio-antagonisti sono stati associati con cambiamenti biochimici reversibili nella testa degli spermatozoi, con possibile conseguente compromissione della funzionalità spermatica. La rilevanza di questo risultato non è nota nel trattamento a breve termine.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

In linea di principio la capacità di guidare veicoli e di impiego di macchinari può essere compromessa in relazione alla possibile comparsa di capogiri.

Inoltre per Nimotop gocce orali, soluzione:

La quantità di alcol presente in questo medicinale può alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.4).

4.8. Effetti indesiderati

Nella Tabella 1 sono riportate le reazioni avverse da farmaco segnalate con nimodipina negli studi clinici con nimodipina sull'indicazione "Prevenzione e terapia di deficit neurologici ischemici correlati a vasospasmo cerebrale indotti da emorragia subaracnoidea", ordinate in base alle categorie di frequenza secondo CIOMS III (negli studi controllati verso placebo 703 pazienti sono stati trattati con nimodipina e 692 con placebo; negli studi non controllati 2.496 pazienti sono stati trattati con nimodipina; status 31 agosto 2005).

All'interno di ciascuna classe di frequenza gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Le frequenze sono così definite:

molto comune ($\geq 1/10$),

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

non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$),

raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),

molto raro ($< 1/10.000$).

Tabella 1: reazioni avverse al farmaco segnalate nei pazienti negli studi clinici sull'indicazione "Prevenzione e trattamento di deficit neurologici ischemici correlati a vasospasmo cerebrale".

| Classificazione per sistemi e organi (secondo MedDRA) | Non comune | Raro |
|---|--|--|
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Trombocitopenia | |
| Disturbi del sistema immunitario | Reazione allergica Eruzione cutanea | |
| Patologie del sistema nervoso | Cefalea | |
| Patologie cardiache | Tachicardia | Bradicardia |
| Patologie vascolari | Ipotensione Vasodilatazione | |
| Patologie gastrointestinali | Nausea | Ileo |
| Patologie epatobiliari | | Aumento transitorio degli enzimi epatici |

Altri eventi riportati con frequenza non nota includono le vertigini.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi di intossicazione:

Sintomi di sovradosaggio acuto che devono essere considerati sono: marcata ipotensione, tachicardia o bradicardia; disturbi gastrointestinali e nausea.

Trattamento dell'intossicazione

In caso di sovradosaggio acuto, si deve sospendere immediatamente la somministrazione di nimodipina. Le misure di emergenza devono essere dirette ad eliminare i sintomi.

Quale misura di emergenza può essere considerata la lavanda gastrica con aggiunta di carbone attivo. In caso di ipotensione grave possono essere somministrate dopamina o noradrenalina per via endovenosa. Dal momento che non è noto alcun antidoto specifico, il trattamento degli eventi avversi deve essere diretto ad eliminare i sintomi principali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Calcio-antagonista selettivo, derivato diidropiridinico.
Codice ATC: C08CA06

La nimodipina è un calcio antagonista appartenente alla classe delle 1,4 diidropiridine, che differisce dagli altri calcio antagonisti per la sua spiccata selettività di azione a livello del distretto cerebrale.

Grazie alla sua elevata lipofilia la nimodipina supera facilmente la barriera ematoencefalica. Negli studi nell'animale la nimodipina ha mostrato di legarsi con elevata affinità e selettività ai canali del Ca^{++} di tipo L bloccando, in questo modo, l'afflusso intracellulare del calcio attraverso la membrana.

La nimodipina protegge i neuroni e stabilizza la loro funzionalità, promuove il flusso ematico cerebrale ed aumenta la resistenza all'ischemia attraverso un'azione sui recettori neuronali e cerebrovascolari collegati ai canali del calcio.

Negli stati patologici associati ad un aumento dell'afflusso intracitoplasmatico di calcio nelle cellule nervose, ad esempio in corso di ischemia cerebrale, si ritiene che la nimodipina migliori la stabilità e la capacità funzionale di questi elementi cellulari.

Il blocco selettivo dei canali del calcio in alcune aree encefaliche, come l'ippocampo e la corteccia, può forse spiegare l'effetto positivo della nimodipina sull'apprendimento e sui deficit mnemonici osservati in diversi modelli animali.

Lo stesso meccanismo molecolare è probabilmente alla base dell'effetto vasodilatatorio a livello cerebrale e di promozione del flusso ematico della nimodipina osservato negli animali e nell'uomo.

Le sue proprietà terapeutiche sono legate alla capacità di inibire la contrazione della cellula muscolare liscia indotta dagli ioni calcio.

Con l'impiego della nimodipina possono essere prevenute o risolte le vasocostrizioni indotte in vitro tramite differenti sostanze vasoattive (quali serotonina, prostaglandine, istamina) e le vasocostrizioni causate dal sangue o dai suoi prodotti di degradazione. La nimodipina esercita inoltre effetti neuro- e psicofarmacologici. Ricerche condotte in pazienti affetti da disturbi cerebrovascolari acuti, hanno permesso di evidenziare che la nimodipina dilata i vasi cerebrali ed incrementa il flusso ematico cerebrale, il quale risulta di norma più consistentemente incrementato nei distretti cerebrali lesi ed ipoperfusi, che non nelle aree sane. Altri studi hanno dimostrato che ciò non conduce a fenomeni di furto. Con l'impiego di nimodipina si ottiene una significativa riduzione dei deficit neurologici ischemici e della mortalità a seguito di vasospasmo da emorragia subaracnoidea di origine aneurismatica.

Il miglioramento è significativo solo nei pazienti con vasospasmo cerebrale da emorragia subaracnoidea. Concentrazioni di nimodipina sino a 12,5 ng/mL sono state rilevate nel fluido cerebrospinale di pazienti trattati per emorragia subaracnoidea.

E' stato dimostrato clinicamente che la nimodipina migliora i disturbi della memoria e della concentrazione nei pazienti con funzione cerebrale compromessa.

Vengono favorevolmente influenzati anche altri tipici sintomi, come è stato dimostrato mediante la valutazione dell'impressione clinica globale, la valutazione dei singoli disturbi, l'osservazione del comportamento e le prove psicometriche.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il principio attivo nimodipina, somministrato per via orale, è assorbito praticamente in modo completo.

La sostanza attiva immodificata ed i suoi primi metaboliti di primo passaggio si rilevano nel plasma già 10-15 minuti dopo l'assunzione della compressa.

A seguito di somministrazione di dosi orali multiple (3 x 30 mg/die), le concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) risultano nell'anziano pari a 7,3-43,2 ng/mL e vengono raggiunte dopo 0,6-1,6 h (t_{max}).

Dosi singole di 30 mg e 60 mg in soggetti giovani raggiungono rispettivamente concentrazioni plasmatiche di picco medie pari a 16 ± 8 ng/mL e 31 ± 12 ng/mL.

La concentrazione plasmatica di picco e l'area sotto la curva concentrazione/tempo aumentano proporzionalmente alla dose fino alla massima dose studiata (90 mg).

Concentrazioni plasmatiche medie allo stato stazionario di 17,6 - 26,6 ng/mL, si raggiungono dopo infusione e.v. continua di 0,03 ng/kg/h. Dopo bolo e.v. le concentrazioni plasmatiche di nimodipina declinano in maniera bifasica, con emivite di 5 - 10 minuti e circa 60 minuti. Il volume di distribuzione calcolato (V_{ss} nel modello a due compartimenti) per la somministrazione e.v. risulta di 0,9 - 1,6 l/kg di peso corporeo. La clearance sistemica totale è di 0,6 - 1,9 l/h/kg.

Legame proteico e distribuzione

La nimodipina si lega alle proteine plasmatiche per il 97-99%.

Nell'animale da esperimento trattato con nimodipina marcata ^{14}C , la radioattività supera la barriera placentare.

E' verosimile una distribuzione analoga anche nella donna, per quanto manchino evidenze sperimentali in questo senso.

Nel ratto, la nimodipina e/o i suoi metaboliti compaiono nel latte ad una concentrazione molto più alta che nel plasma materno. Nella donna, il farmaco immodificato compare nel latte a concentrazioni dello stesso ordine di grandezza che nel plasma materno.

Dopo somministrazione orale ed endovenosa la nimodipina può essere dosata nel liquido cerebrospinale a concentrazioni pari a circa lo 0,5% di quelle rilevate nel plasma.

Queste corrispondono circa alle concentrazioni di principio attivo libero nel plasma.

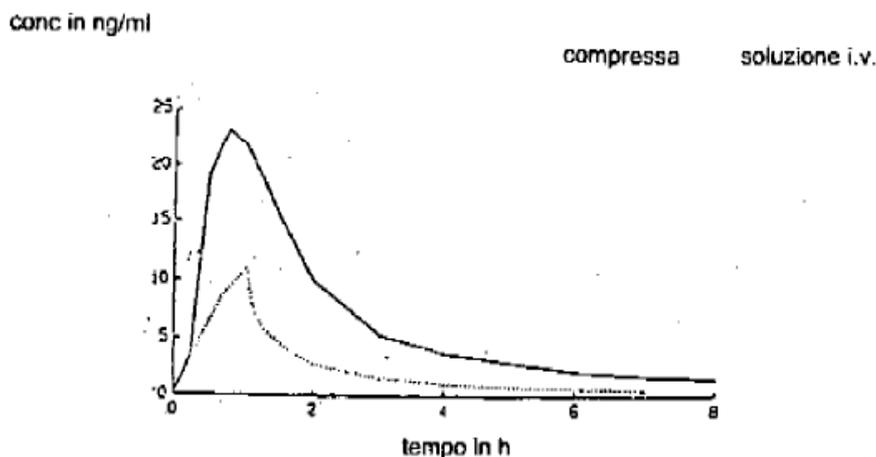
Metabolismo, eliminazione ed escrezione

Il metabolismo della nimodipina avviene attraverso il sistema del citocromo P450 3A4, principalmente mediante deidrogenazione dell'anello diidropiridinico e deesterificazione ossidativa dell'estere, la quale rappresenta, con l'idrossilazione dei gruppi etilici 2 e 6 e la glucuronidazione, una delle ulteriori importanti tappe metaboliche.

I tre metaboliti primari che compaiono nel plasma possiedono un'attività residua terapeuticamente non significativa o nulla.

Sono sconosciuti gli effetti di induzione ed inibizione sugli enzimi epatici. Nell'uomo, i metaboliti vengono escreti per circa il 50% attraverso l'emuntorio renale, e per il 30% con la bile.

La cinetica di eliminazione è lineare. L'emivita della nimodipina è compresa tra 1,1 e 1,7 ore. L'emivita terminale di 5-10 ore non è rilevante al fine di stabilire l'intervallo tra le somministrazioni.



Curve della concentrazione plasmatica media di nimodipina dopo somministrazione orale di 30 mg nella formulazione compresse, e dopo infusione e.v. di 0,015 mg/kg per 1 h (n=24 volontari anziani).

Biodisponibilità

A seguito del rilevante metabolismo di primo passaggio (circa 85-95%), la biodisponibilità assoluta risulta del 5-15%.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva. Nel ratto, dosi di 30 mg/kg/die o superiori, somministrate durante la gravidanza, hanno inibito la crescita fetale, causando una diminuzione del peso del feto. Una dose di 100 mg/kg/die è risultata letale per il feto. Non si è avuta evidenza di teratogenicità. Nel coniglio, non si sono osservate embriotossicità e teratogenicità fino ad una dose di 10 mg/kg/die. In uno studio peri-postnatale nel ratto, sono stati osservati, a dosi uguali o maggiori di 10 mg/kg/die, mortalità e ritardo nello sviluppo fisico. Questi risultati non sono stati confermati dagli studi successivi.

Tossicità acuta

Tabella 3

| Specie animale | sexo | Via di somministrazione | DL ₅₀ (mg/kg) | Intervallo di confidenza per p ≤ 0,05 |
|----------------|-------|-------------------------|-----------------------------|---|
| Topo | M | per os | 3562 | (2746-4417) |
| Topo | M | e.v. | 33 | (28-38) |
| Ratto | M | per os | 6599 | (5118-10003) |
| Ratto | M | e.v. | 16 | (14-18) |
| Coniglio | F | per os | circa 5000 | |
| Coniglio | F | e.v. | circa 2,5 | |
| Cane | M - F | per os | fra 1000 e 2000 | |
| Cane | M - F | e.v. | circa 4,5 | |

La differenza tra i valori di DL₅₀ dopo somministrazione orale ed endovenosa indica come, dopo la somministrazione di dosaggi elevati di una formulazione in sospensione orale, l'assorbimento del principio attivo risulti incompleto o ritardato.

I sintomi di avvelenamento dopo somministrazione orale sono stati osservati soltanto nel topo e nel ratto e sono rappresentati da lieve cianosi, grave riduzione della motilità e dispnea.

Dopo somministrazione e.v., questi segni di avvelenamento associati a convulsioni tonico-cloniche, sono stati osservati in tutte le specie studiate.

Studi di Tollerabilità subcronica

Gli studi condotti nel cane alla dose orale di 10 mg/kg hanno indotto calo del peso corporeo, diminuzione di ematocrito, emoglobina ed eritrociti; incremento della frequenza cardiaca ed alterazioni della pressione arteriosa.

Studi di Tollerabilità cronica

Dosaggi orali fino a circa 90 mg/kg/die per due anni sono stati ben tollerati dal topo.

In uno studio di 1 anno nel cane è stata indagata la tollerabilità sistemica di dosi di nimodipina sino a 6,25 mg/kg/die.

Dosi fino a 2,5 mg/kg sono risultate innocue, mentre 6,25 mg/kg hanno causato modificazioni elettrocardiografiche dovute a disturbi del flusso ematico miocardico. Comunque, a questo dosaggio non si sono riscontrate alterazioni istopatologiche a livello cardiaco.

Studi di Tossicità riproduttiva

Studi di fertilità nel ratto

Dosaggi fino a 30 mg/kg/die non hanno modificato la fertilità del ratto maschio e femmina né quella delle generazioni successive.

Studi di embriotossicità

La somministrazione di 10 mg/kg/die al ratto femmina durante l'embriogenesi non ha messo in evidenza effetti dannosi mentre dosaggi di 30 mg/kg/die e più hanno inibito la crescita inducendo un ridotto peso fetale e, a 100 mg/kg/die, hanno indotto un incremento delle morti embrionali intrauterine. Gli studi di embriotossicità condotti nel coniglio con dosaggi orali fino a 10 mg/kg/die non hanno messo in evidenza alcun effetto teratogeno od embriotossico.

Sviluppo perinatale e post-natale nei ratti

Al fine di valutare lo sviluppo perinatale e post-natale sono stati condotti degli studi nel ratto con dosi fino a 30 mg/kg/die.

In uno studio con 10 mg/kg/die e più si è osservato un incremento della mortalità sia perinatale sia post-natale ed un ritardato sviluppo fisico. Tali risultati non sono stati confermati dagli studi successivi.

Studi specifici di tollerabilità

Cancerogenesi

In uno studio a vita nel ratto, trattato per 2 anni con dosaggi fino 1800 parti per milione (circa 90 mg/kg/die) nel mangime, non si è evidenziato alcun potenziale oncogenico.

Analoghi risultati sono stati ottenuti nel topo trattato per 21 mesi in uno studio a lungo termine con 500 mg/kg/die per os.

Mutagenesi

La nimodipina è stata validata in numerosi studi di mutagenesi che non hanno messo in evidenza effetti mutageni di rilievo, di induzione genica e di mutazioni cromosomiche.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Compresse rivestite

Cellulosa microgranulare, povidone, crospovidone, magnesio stearato, amido di mais, ipromellosa, macrogol 4000, titanio diossido (E171), ferro ossido giallo (E172)

Gocce orali, soluzione

Olio di ricino poliossidrilato idrogenato, etanolo 96%.

6.2. Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3. Periodo di validità

Compresse rivestite: 5 anni

Gocce orali, soluzione: 5 anni

Il periodo di validità dopo prima apertura del flacone di gocce orali, soluzione è 12 settimane.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Compresse rivestite

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Gocce orali, soluzione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Non refrigerare.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Compresse rivestite

Astuccio da 36 compresse in blister di PVC/alluminio o PVC-PVDC/alluminio o PP.

Gocce orali, soluzione

Flacone da 25 mL in vetro bruno con tappo a vite e contagocce in vetro.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer S.p.A. - Viale Certosa, 130 – 20156 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

NIMOTOP 30 mg compresse rivestite AIC 026403016

NIMOTOP 30 mg/ 0,75 mL gocce orali, soluzione AIC 026403055

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27/07/87

Data del rinnovo più recente: giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO