

Nimodipina Hexal
30 mg/ 0,75 ml gocce orali, soluzione

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Calcio-antagonista selettivo, derivato diidropiridinico

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

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

CONTROINDICAZIONI

Nimodipina Hexal non deve essere somministrato in gravidanza o durante l'allattamento e nel caso di ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Nimodipina Hexal non deve essere somministrato in concomitanza con rifampicina, in quanto l'assunzione contemporanea di rifampicina può ridurre significativamente l'efficacia della nimodipina (vedere paragrafo "Interazioni").

L'uso concomitante di nimodipina per via orale e farmaci antiepilettici, quali fenobarbital, fenitoina o carbamazepina, è controindicato, in quanto l'efficacia della nimodipina può essere ridotta significativamente (vedere paragrafo "Interazioni").

Una funzionalità epatica gravemente compromessa, e particolarmente la cirrosi epatica, può causare un aumento della biodisponibilità di nimodipina, dovuto ad una diminuzione del suo metabolismo legato all'effetto di primo passaggio o della sua clearance. Per questo motivo Nimodipina Hexal non deve essere somministrato per il trattamento di deficit neurologici ischemici in pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa (ad esempio cirrosi epatica)._

PRECAUZIONI PER L'USO

Tattamento dei deficit neurologici ischemici:

In pazienti molto anziani affetti da più patologie, in caso di funzionalità cardiovascolare o renale gravemente compromessa (filtrazione glomerulare < 20 ml/min), deve essere presa in considerazione la necessità di un trattamento con Nimodipina Hexal ed il paziente deve essere regolarmente controllato.

Profilassi e trattamento dei deficit neurologici ischemici conseguenti a vasospasmo cerebrale indotto da emorragia subaracnoidea:

Anche se non vi sono evidenze che il trattamento con Nimodipina Hexal sia associato con un aumento della pressione endocranica, si raccomanda un attento monitoraggio in questi casi o quando il contenuto di acqua nel tessuto cerebrale è elevato (edema cerebrale generalizzato).

Emorragia sub aracnoidea e deficit neurologici ischemici

Si richiede cautela nei pazienti con ipotensione (pressione arteriosa sistolica < 100 mmHg).

Nei pazienti con angina instabile o nelle prime 4 settimane dopo un infarto miocardico acuto, il medico deve tenere in considerazione i potenziali rischi (come una ridotta perfusione dell'arteria coronarica e un'ischemia miocardica) rispetto ai benefici (come il miglioramento della perfusione cerebrale).

La nimodipina viene metabolizzata attraverso il sistema del citocromo P450 3A4. I farmaci sia inibitori che induttori di questo sistema enzimatico possono quindi modificare l'effetto di primo passaggio o la clearance della nimodipina (vedere paragrafo "Interazioni", vedere paragrafo "Dose, modo e tempo di somministrazione").

Farmaci che 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)

- antidepressivi nefazodone e fluoxetina

- quinupristin/dalfopristin

- cimetidina

- acido valproico.

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

In aggiunta per nimodipina soluzione orale:

Questo medicinale contiene 48,08 vol% etanolo (alcol), ad es. fino a 720 mg per dose massima singola equivalenti a 14,4 ml di birra e a 6 ml di vino per dose. Può essere dannoso per gli alcolisti o per chi soffre di un'alterazione del metabolismo dell'alcol. Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da patologie epatiche o epilessia.

La quantità di alcool in questo medicinale può modificare gli effetti di altri medicinali (vedere paragrafo "Interazioni").

La quantità di alcool in questo medicinale può compromettere la sua capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo "Avvertenze speciali").

Questo medicinale contiene olio di ricino poliossidrato idrogenato. Può causare disturbi gastrici e diarrea.

INTERAZIONI

Effetti di altri farmaci sulla nimodipina

La nimodipina viene metabolizzata attraverso il sistema del citocromo P450 3A4, localizzato sia a livello della mucosa intestinale che del fegato. I farmaci sia inibitori che induttori di questo sistema enzimatico possono quindi modificare l'effetto di primo passaggio o la clearance della nimodipina (Vedere paragrafo "Dose, modo e tempo di somministrazione").

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

Rifampicina

Dall'esperienza con altri calcio-antagonisti lasciano ci si attende che la rifampicina acceleri il metabolismo della nimodipina attraverso un processo di induzione enzimatica. Perciò l'efficacia di nimodipina può essere significativamente ridotta se somministrata con rifampicina.

L'uso di nimodipina con rifampicina è quindi controindicato (vedere paragrafo "Controindicazioni").

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

Una precedente somministrazione cronica dei farmaci antiepilettici fenobarbital, fenitoina o carbamazepina riduce in maniera marcata la biodisponibilità della nimodipina somministrata per via orale. Pertanto, l'uso concomitante di nimodipina per via orale e questi farmaci antiepilettici è controindicato (vedere paragrafo "Controindicazioni").

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 preso in considerazione un adattamento del dosaggio di nimodipina (vedere paragrafo "Dose, modo e tempo di somministrazione").

Antibiotici macrolidi (es. eritromicina)

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

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

Inibitori delle proteasi anti-HIV (es. ritonavir)

Non sono stati condotti studi formali per investigare la potenziale interazione tra nimodipina e inibitori delle proteasi anti-HIV. È stato segnalato che 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 questi inibitori delle proteasi, non può essere esclusa (vedere paragrafo "Precauzioni per l'uso").

Antimicotici azolici (es. ketoconazolo)

Non sono stati condotti studi formali per investigare la potenziale interazione tra nimodipina e ketoconazolo. È 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 di nimodipina, dovuto ad una diminuzione del metabolismo legato all'effetto di primo passaggio (vedere paragrafo "Precauzioni per l'uso").

Nefazodone

Non sono stati condotti studi formali per investigare la potenziale interazione tra nimodipina e nefazodone. Questo farmaco antidepressivo è conosciuto come un potente inibitore del sistema del citocromo P450 3A4. Quindi, nel caso in cui nefazodone sia somministrato assieme a nimodipina, non si può escludere un potenziale aumento della concentrazione plasmatica di nimodipina (vedere paragrafo "Precauzioni per l'uso").

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 "Precauzioni per l'uso").

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 "Precauzioni per l'uso").

Cimetidina

La somministrazione contemporanea di nimodipina e dell'H2-antagonista cimetidina può portare ad un aumento della concentrazione plasmatica di nimodipina (vedere paragrafo "Precauzioni per l'uso").

Acido valproico

La somministrazione contemporanea di nimodipina e dell'acido valproico (un anticonvulsivante) può portare ad un aumento della concentrazione plasmatica di nimodipina (vedere paragrafo "Precauzioni per l'uso").

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 antiipertensivi

La nimodipina può aumentare l'effetto antiipertensivo di farmaci di questa classe somministrati contemporaneamente, come, per esempio:

diuretici

beta-bloccanti

ACE-inibitori

A1 antagonisti

altri calcio-antagonisti

alfa-bloccanti

inibitori del PDE5

alfa-metildopa

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

Zidovudina

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

Interazioni fra farmaco e alimenti

Succo di pompelmo

Il succo di pompelmo inibisce il sistema del citocromo P450. L'assunzione contemporanea di succo di pompelmo e nimodipina aumenta la concentrazione plasmatica e la durata dell'azione di quest'ultima, a causa di una diminuzione del suo metabolismo legato all'effetto di primo passaggio o della sua clearance. Come conseguenza di ciò, l'effetto antiipertensivo della nimodipina può risultare aumentato. Questo fenomeno si può verificare almeno per 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 "Dose, modo e tempo di somministrazione")

Casi in cui non si è evidenziata un'interazione

Aloperidolo

La contemporanea somministrazione di nimodipina allo stato stazionario a pazienti in trattamento individuale 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 warfarina non ha messo in evidenza nessuna potenziale reciproca interazione.

Informare il medico (o il farmacista) se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

AVVERTENZE SPECIALI

Nimodipina Hexal non deve essere somministrato in gravidanza o durante l'allattamento (vedere paragrafo "Controindicazioni").

Gravidanza

Non esistono studi adeguati e ben controllati sulle donne in gravidanza. Pertanto se la nimodipina viene somministrata durante la gravidanza, i benefici e i potenziali rischi devono essere accuratamente valutati in funzione della gravità del quadro clinico (vedere il paragrafo 4.3 "Controindicazioni")

Allattamento

È stato dimostrato che nimodipina e i suoi metaboliti passano nel latte materno a concentrazioni dello stesso ordine di grandezza di quelle plasmatiche materne. Si consiglia alle madri nel periodo dell'allattamento di non allattare al seno i loro bambini durante il trattamento con questo farmaco.

Fertilità

In singoli casi di fecondazione in-vitro i calcio-antagonisti sono stati associati con cambiamenti biochimici reversibili nella testa degli spermatozoi, con possibile conseguente riduzione della funzionalità spermatica.

Chieda consiglio al medico (o al farmacista) prima di prendere qualsiasi medicinale.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Nimodipina Hexal

Questo medicinale contiene 48,08 vol % di etanolo (alcool) ad es. fino a 720 mg per dose massima singola equivalenti a 14,4 ml di birra e a 6 ml di vino per dose.

Può essere dannoso per gli alcolisti. Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da patologie epatiche o epilessia.

Per chi svolge attività sportiva, l'uso di medicinali contenenti alcool etilico può determinare positività ai test antidoping in rapporto ai limiti di concentrazione alcolemica indicata da alcune federazioni sportive

Inoltre il medicinale contiene macrogolglicerolo idrossistearato (un derivato dell'olio di ricino) che può causare disturbi gastrici e diarrea.

Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari

La capacità di guidare e di impiego di macchinari può essere compromessa in relazione alla possibile comparsa di capogiri. La quantità di alcol presente in questo farmaco può compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo "Precauzioni per l'uso").

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

Salvo diversa prescrizione medica, la dose giornaliera raccomandata è di 30 mg x 3 volte (0,75 ml di soluzione x 3 volte). 0,75 ml di soluzione sono pari a 30 mg di nimodipina e corrispondono al contagocce riempito fino alla tacca.

In pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa (filtrazione glomerulare < 20 ml/min), la necessità di un trattamento con Nimodipina Hexal dovrebbe essere considerata con cautela ed il paziente regolarmente controllato.

In caso di gravi alterazioni della funzionalità renale ed epatica, eventuali effetti collaterali, come l'abbassamento della pressione arteriosa, possono essere più pronunciati; in questi casi, se necessario, la dose dovrebbe essere ridotta o sospeso il trattamento.

In 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 attivatori del sistema CYP 3A4, può rendersi necessario una modulazione del dosaggio (vedere paragrafo "Interazioni").

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 - 1,5 ml di soluzione corrispondenti a 2 contagocce riempiti fino alla tacca - 6 volte al giorno, ad intervalli di 4 ore).

Nimodipina Hexal va assunto lontano dai pasti, le gocce diluite in poca acqua.

Non assumere con succo di pompelmo (vedere paragrafo "Interazioni").

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

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

Per qualsiasi dubbio sull'uso di Nimodipina Hexal, rivolgersi al medico (o al farmacista)

EFFETTI INDESIDERATI

Profilassi e nel trattamento dei deficit neurologici ischemici conseguenti a vasospasmo cerebrale indotto da emorragia subaracnoidea:

Nella Tabella 1 sono segnalati gli effetti indesiderati correlati al farmaco segnalati in diversi studi clinici con nimodipina avente indicazione "Prevenzione e terapia di deficit neurologici ischemici correlati a vasospasmo cerebrale", ordinate in base alle categorie di frequenza secondo CIOMS III. (in studi controllati con placebo 703 pazienti sono stati trattati con Nimodipina e 692 con placebo, in studi non controllati 2496 pazienti sono stati trattati con Nimodipina). Status 31 agosto 2005. Per ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità:

Le frequenze sono definite come:

Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), Molto raro ($< 1/10.000$)

Tabella 1: Effetti indesiderati correlati al farmaco segnalati in diversi studi clinici avente indicazione "Prevenzione e terapia di deficit neurologici ischemici correlati a vasospasmo cerebrale"

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)
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 dei livelli degli enzimi epatici	

Trattamento dei deficit neurologici ischemici:

Nella Tabella 2 sono segnalati gli effetti indesiderati correlati al farmaco segnalati in diversi studi clinici con nimodipina avente indicazione "Prevenzione e terapia di deficit neurologici ischemici", ordinate in base alle categorie di frequenza secondo CIOMS III (in studi controllati con placebo 1594 pazienti sono stati trattati con Nimodipina e 1558 con placebo, in studi non controllati 8049 pazienti sono stati trattati con Nimodipina; status 20 ottobre 2005) e dati di post-marketing.

Per ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità:

Le frequenze sono definite come:

Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), Molto raro ($< 1/10.000$)

Gli effetti indesiderati segnalati come "comuni" erano osservati con una frequenza inferiore al 2%.

Tabella 2: Effetti indesiderati correlati al farmaco segnalati in diversi studi clinici avente indicazione "Prevenzione e terapia di deficit neurologici ischemici"

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)	Molto raro ($< 1/10.000$) %
Disturbi del sistema immunitario				
		Reazione allergica Eruzione cutanea		
Patologie del sistema nervoso				
		Cefalea Capogiri		
		Vertigine Ipercinesia Tremori		
Patologie cardiache				
		Palpitazioni Tachicardia		
Patologie vascolari				
	Ipotensione Vasodilatazione	Sincope Edema		
Patologie gastrointestinali				
		Stitichezza Diarrea Flatulenza		

SOVRADOSAGGIO

Sintomi da intossicazione:

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

Trattamento dell'intossicazione:

In caso di sovradosaggio acuto, sospendere immediatamente la somministrazione del farmaco. La misura d'emergenza deve essere valutata sulla base dei sintomi. La lavanda gastrica con l'aggiunta di carbone vegetale deve essere considerata quale misura di emergenza. In caso di ipotensione grave deve essere somministrata dopamina o noradrenalina per via endovenosa. Diversamente la terapia deve essere diretta ad eliminare i sintomi principali, in quanto non si conosce alcun antidoto specifico.

In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di Nimodipina Hexal avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

Per qualsiasi dubbio sull'uso di Nimodipina Hexal, rivolgersi al medico (o al farmacista)

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Precauzioni per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Non conservare in frigorifero.

Data di scadenza

Scadenza: vedere la data di scadenza riportata sulla confezione.

Attenzione: Non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

Il periodo di validità si intende per il prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Il periodo di validità dopo la prima apertura del flacone è di 30 giorni (annotare la data di prima apertura nell'apposito spazio sull'astuccio).

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

COMPOSIZIONE

Nimodipina Hexal 30mg/0,75 ml gocce orali, soluzione

0,75 ml di Nimodipina Hexal gocce orali contengono:

Principio attivo : nimodipina 30mg.

Eccipienti: Macrogolglicerolo idrossistearato, etanolo 96%.

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Gocce orali, soluzione. Flacone da 25 ml.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal S.p.A. – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

PRODUTTORE

Mipharm Spa – Via Quaranta 12 - Milano

REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO DA PARTE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO Novembre 2012

Agenzia Italiana del Farmaco