

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Nimodipina Hexal 30 mg/ 0,75 ml gocce orali, soluzione
0,75 ml di soluzione (corrispondenti a 26 gocce) contengono:
Principio attivo: nimodipina 30 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

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

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 4.5 " Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione ").

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

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 e della sua clearance. In questi pazienti gli effetti del medicinale e gli effetti indesiderati, per esempio la riduzione della pressione sanguigna, possono essere più marcati. In tali casi la dose deve essere ridotta o, se necessario, deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento.

Trattamento dei deficit neurologici ischemici:

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).

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

Non assumere con succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5 " Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione ").

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.

4.3 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 4.5 " Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione ").

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 4.5 " Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione ").

Trattamento dei deficit neurologici ischemici:

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).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Trattamento 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 4.5 " Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione", vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed 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 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 4.2 Posologia e modo 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 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 4.3 "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 4.3 "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 4.2 "Posologia e modo 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 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

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 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

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 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

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 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

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 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

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 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Cimetidina

La somministrazione contemporanea di nimodipina e dell'H2-antagonista cimetidina può portare ad un aumento della concentrazione plasmatica di nimodipina (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

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 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

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 particolarmente inevitabile, è necessario un attento monitoraggio del paziente.

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 3A4 .

L'assunzione contemporanea di succo di pompelmo e diidropiridine calcio antagoniste 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 4.2 "Posologia e modo di somministrazione"). Casi in cui non si è evidenziata un'interazione

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.

4.6 Gravidanza e allattamento

Nimodipina Hexal non deve essere somministrato in gravidanza o durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3 "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 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 queste conclusioni nel trattamento a breve termine non è nota.

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

La capacità di guidare veicoli e di impiego di macchinari può essere compromessa in relazione alla possibile comparsa di capogiri.

In aggiunta per nimodipina soluzione orale:

La quantità di alcool presente in questo farmaco può compromettere la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo: 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

4.8 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	Bradycardia	
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		

4.9 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:

Versione: 000776_038021_RCP.doc

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.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

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

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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 encefalica. Negli studi sull'animale la nimodipina si lega 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 sanguineo 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 del 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 dai calcio-ioni.

Con l'impiego di 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. 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.

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

La sostanza attiva immodificata ed i suoi primi metaboliti, dopo il primo passaggio, sono rilevati 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}).

Singole dosi di 30 mg e 60 mg in soggetti giovani raggiungono rispettivamente delle 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 della 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 emivita 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.

È 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 fluido 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.

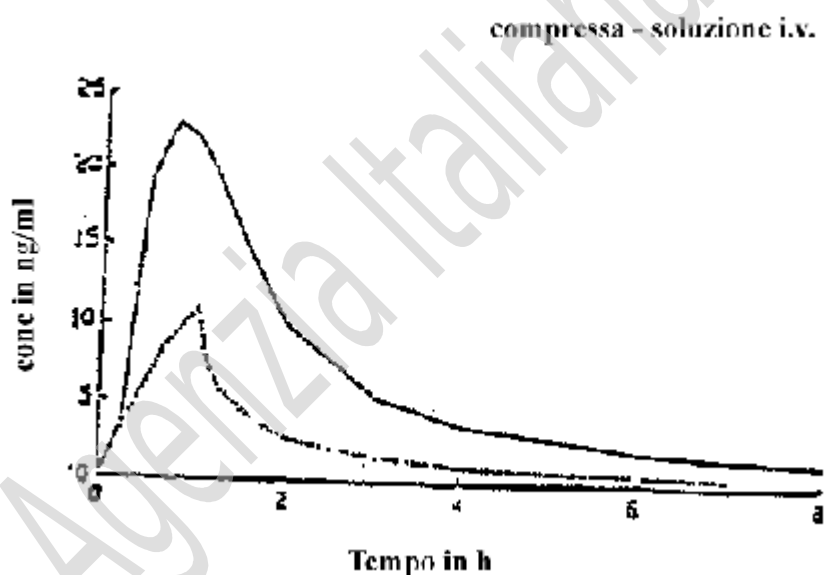
Metabolismo, eliminazione ed escrezione

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, le 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.

Le cinetiche di eliminazione sono lineari. L'emivita della nimodipina si colloca tra 1,1 e 1,7 ore. L'emivita terminale di 5-10 ore non è rilevante al fine di stabilire l'intervallo tra i dosaggi.



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

Dati preclinici basati su studi convenzionali a dosi singole e ripetute non rivelano rischi particolari per gli esseri umani in riferimento a tossicità, genotossicità, carcinogenesi e fertilità sia maschile che femminile. In ratti in gravidanza, dosi uguali o maggiori di 30 mg/kg/die inibivano la crescita fetale causando una diminuzione del peso del feto. Una dose di 100 mg/kg/die risultava letale per il feto. Non si è avuta evidenza di teratogenicità. In conigli non si sono osservate embriotossicità e teratogenicità fino ad una dose di 10 mg/kg/die. In uno studio peri-postnatale nei ratti, 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

Specie animale	Sesso	Via di somministrazione	DL ₅₀ (mg/kg)	Intervallo di confidenza per ≤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 su cani 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 sulla Tossicologia della riproduzione

Studi di fertilità nei ratti

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

Studi di embriotossicità

La somministrazione di 10 mg/kg/die a ratte gravide 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 sia della mortalità perinatale che post-natale ed un ritardato sviluppo fisico. Tali risultati non sono stati confermati in studi successivi.

Studi specifici di tollerabilità

Cancerogenesi

In uno studio a vita sul 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

Macroglicerolo idrossistearato, Etanolo 96%.

6.2 Incompatibilità

In mancanza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

6.3 Periodo di validità

A confezionamento integro: 18 mesi.

Dopo la prima apertura del flacone: 30 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone da 25 ml.

Flacone in vetro ambrato 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

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

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

30 mg/0,75 ml gocce orali, soluzione – flacone da 25 ml – AIC n. 038021010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

30 giugno 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Novembre 2012

Versione: 000776_038021_RCP.doc

Agenzia Italiana del Farmaco