

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nimodipina Mylan Generics 30 mg/0,75 ml gocce orali, soluzione

### 2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

30 gocce di soluzione (corrispondenti a 0,75 ml) contengono:

Principio attivo: nimodipina 30 mg.

Eccipiente(i) con effetti noti: Macrogolglicerolo idrossistearato, etanolo (96%).  
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

Posologia

Salvo diversa prescrizione medica, la dose giornaliera raccomandata è di 30 mg x 3 volte (0,75 ml di soluzione, pari a 30 gocce, x 3 volte).

In pazienti che sviluppano reazioni avverse la dose deve essere ridotta secondo le necessità o deve 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).

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 60 gocce - 6 volte al giorno, ad intervalli di 4 ore).

Popolazioni speciali

Bambini e adolescenti

La sicurezza e l'efficacia di nimodipina non sono state stabilite nei pazienti di età inferiore ai 18 anni.

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.

#### Pazienti con funzionalità renale compromessa

In pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa (filtrazione glomerulare < 20 ml/min), la necessità di un trattamento con Nimodipina Mylan Generics deve 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 deve essere ridotta o sospeso il trattamento.

#### Modo di somministrazione

Nimodipina Mylan Generics va assunto lontano dai pasti. Le gocce devono essere diluite in poca acqua.

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

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

### **4.3 Controindicazioni**

Nimodipina Mylan Generics non deve essere somministrato in caso diipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Nimodipina Mylan Generics non deve essere somministrato in gravidanza o durante l'allattamento.

L'uso di Nimodipina Mylan Generics in associazione a rifampicina è controindicato, in quanto l'assunzione contemporanea di rifampicina può ridurre significativamente l'efficacia della nimodipina (vedere paragrafo 4.5).

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

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.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Nei pazienti molto anziani affetti da più patologie, in caso di funzionalità renale gravemente compromessa (filtrazione glomerulare < 20 ml/min), e nei pazienti con funzionalità cardiovascolare gravemente compromessa, la necessità di un

trattamento con nimodipina deve essere considerata con cautela ed il paziente deve essere regolarmente controllato.

Anche se non vi sono evidenze che il trattamento con Nimodipina Mylan Generics sia associato con 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).

Nimodipina Mylan Generics deve essere utilizzato con cautela anche nei pazienti gravemente ipotesi (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 medicinali che sono noti inibitori o induttori di questo sistema enzimatico possono quindi modificare l'effetto di primo passaggio o la clearance della nimodipina (vedere paragrafi 4.2 e 4.5 - Pazienti con funzionalità epatica compromessa).

Medicinali 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 medicinali, la pressione arteriosa deve essere monitorata e, in caso di necessità, deve essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio di nimodipina.

Questo medicinale contiene 57,67 vol % di etanolo (alcool) ad es. fino a 700 mg per dose massima singola equivalenti a 17,3 ml di birra e a 7,2 ml di vino per dose. Questo può essere dannoso per le persone che soffrono di alcolismo o che soffrono di una compromissione del metabolismo dell'alcool, e deve essere preso in considerazione anche nelle donne in stato di gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio, come i pazienti con malattie epatiche o epilessia. La quantità di alcool in questo medicinale può alterare l'effetto di altri farmaci (vedere paragrafo 4.5), come pure la capacità di guidare veicoli ed usare macchinari (vedere paragrafo 4.7).

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

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### *Effetti di altri medicinali sulla nimodipina*

La nimodipina viene metabolizzata attraverso il sistema del citocromo P450 3A4, localizzato sia a livello delle mucosa intestinale che del fegato. I medicinali che sono noti inibitori o induttori di questo sistema enzimatico possono quindi modificare l'effetto di primo passaggio (dopo somministrazione orale) 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 nimodipina è somministrata contemporaneamente ai seguenti medicinali:

### *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 di nimodipina con rifampicina è quindi controindicato (vedere paragrafo 4.3).

### *Medicinali 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 medicinali 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, in caso di necessità, deve essere preso in considerazione un adattamento del dosaggio di nimodipina (vedere paragrafo 4.2).

### *Antibiotici macrolidi (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 combinazione con nimodipina (vedere paragrafo 4.4).

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

### *Inibitori delle proteasi anti-HIV (es. ritonavir)*

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 medicinali 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 medicinali, non può essere esclusa (vedere paragrafo 4.4).

#### *Antimicotici azolici (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 di nimodipina, dovuto ad una diminuzione del metabolismo legato all'effetto 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 medicinale antidepressivo è conosciuto come un potente inibitore del sistema del citocromo P450 3A4. Quindi, nel caso in cui nefazodone sia somministrato insieme 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 con l'antagonista H2 cimetidina può portare ad un aumento della concentrazione plasmatica di nimodipina (vedere paragrafo 4.4).

#### *Acido valproico*

La somministrazione contemporanea di nimodipina con l'anticonvulsivante acido valproico 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*

### *Medicinali antipertensivi*

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

- diuretici
- beta-bloccanti
- ACE-inibitori
- A1 antagonisti
- altri calcio-antagonisti
- alfa-bloccanti
- inibitori della 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 nella scimmia la simultanea somministrazione endovenosa del medicinale 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 calcio-antagonisti diidropiridinici e succo di pompelmo aumenta la concentrazione plasmatica e la durata dell'azione di nimodipina, a causa di una diminuzione del suo metabolismo legato all'effetto di primo passaggio o della sua clearance. Come conseguenza di ciò, l'effetto antipertensivo 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).

## *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 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### **Gravidanza**

14

Non esistono studi clinici controllati adeguati sulle donne in gravidanza.  
NIMODIPINA MYLAN GENERICS non deve essere usato durante la gravidanza.

#### 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. Pertanto NIMODIPINA MYLAN GENERICS non deve essere usato se sta allattando con latte materno.

#### 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 usare macchinari può essere compromessa in relazione alla possibile comparsa di capogiri.

La quantità di alcool 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 al farmaco segnalate con nimodipina negli studi clinici con nimodipina sull'indicazione "Prevenzione e terapia di deficit neurologici ischemici correlati a vasospasmo cerebrale indotto 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 elencati 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 in corso di "Prevenzione e terapia di deficit neurologici ischemici correlati a vasospasmo cerebrale indotto da emorragia subaracnoidea"

<b>Classificazione per sistemi e organi (secondo MedDRA)</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Trombocitopenia	
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Reazione allergica Eruzione cutanea	

<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea	
<b>Patologie cardiache</b>	Tachicardia	Bradycardia
<b>Patologie vascolari</b>	Ipotensione Vasodilatazione	
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Nausea	Ileo
<b>Patologie epatobiliari</b>		Aumento transitorio degli enzimi epatici

Nella Tabella 2 sono riportate le reazioni avverse al farmaco segnalate con nimodipina negli studi clinici con nimodipina sull'indicazione "Trattamento di deficit neurologici ischemici (compromissione della funzione cerebrale nell'anziano, IBFO)" e segnalate nell'esperienza post-marketing, ordinate in base alle categorie di frequenza secondo CIOMS III (negli studi controllati con placebo 1.594 pazienti sono stati trattati con nimodipina e 1.558 con placebo; negli studi non controllati 8.049 pazienti sono stati trattati con nimodipina; status 20 ottobre 2005).

All'interno di ciascuna classe di frequenza gli effetti indesiderati sono elencati 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 2: Reazioni avverse in corso di "Trattamento di deficit neurologici ischemici (compromissione della funzione cerebrale nell'anziano, IBFO)"

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>		Reazione allergica Eruzione cutanea
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Cefalea Vertigine Capogiro Ipercinesia Tremori
<b>Patologie cardiache</b>		Palpitazioni Tachicardia
<b>Patologie vascolari</b>	Ipotensione Vasodilatazione	Sincope Edema
<b>Patologie gastrointestinali</b>		Costipazione Diarrea Flatulenza

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 [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## 4.9 Sovradosaggio

Sintomi d'intossicazione

Sintomi di sovradosaggio acuto che devono essere considerati sono: arrossamento del viso, cefalea, 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 marcato calo della pressione sanguigna 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; 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 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 sanguigno 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 qual 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  $16 \pm 8$  ng/ml e  $31 \pm 12$  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  $^{14}\text{C}$  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.

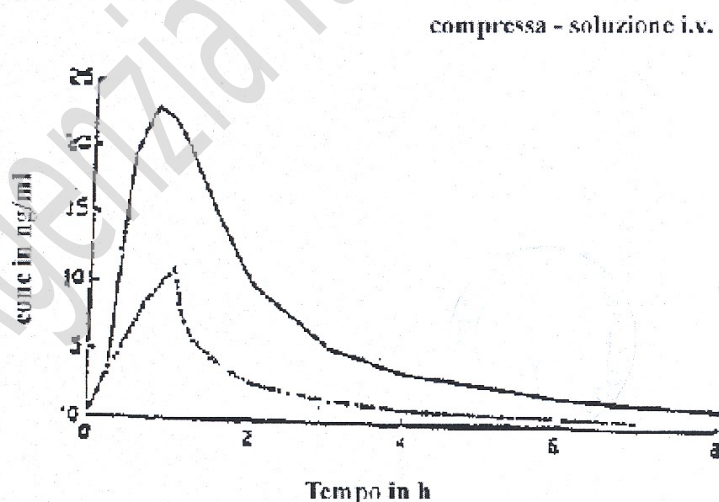
### *Metabolismo, eliminazione ed escrezione*

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*

<i>Specie animale</i>	<i>Sesso</i>	<i>Via di somministrazione</i>	<i>DL<sub>50</sub> (mg/kg)</i>	<i>Intervallo di confidenza per <math>\leq 0,05</math></i>
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 DL<sub>50</sub> 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 assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

A confezionamento integro: 2 anni

Dopo prima apertura del flacone: 1 mese

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone da 25 ml di vetro ambrato, con contagocce inserito e tappo a vite.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Non disperdere il flacone nell'ambiente dopo l'uso.

## **7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

## **8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

30 mg/0,75 ml gocce orali, soluzione: AIC n. 038167019

## **9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Giugno 2008

## **10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**