

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VAXOCIN 30 mg/ 0,75 ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

VAXOCIN 30 mg/0,75 ml gocce orali, soluzione - 30 contenitori monodose da 0,75 ml

Un contenitore monodose contiene:

Principio attivo: nimodipina 30 mg

VAXOCIN 30 mg/0,75 ml gocce orali, soluzione - flacone da 25 ml

0,75 ml di soluzione contengono:

Principio attivo: nimodipina 30 mg

Per l'elenco 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, corrispondenti ad un contenitore monodose o a 15 gocce del flacone da 25 ml.

In pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa (filtrazione glomerulare < 20 ml/min), la necessità di un trattamento con **VAXOCIN** 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 con altri medicinali e altre forme di interazione").

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 30 gocce o due contenitori monodose - 6 volte al giorno, ad intervalli di 4 ore).

VAXOCIN va assunto lontano dai pasti, diluendo le gocce in poca acqua.

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

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

4.3. Controindicazioni

VAXOCIN non deve essere somministrato in gravidanza o durante l'allattamento e nei casi di ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

VAXOCIN 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 con altri medicinali e altre forme di interazione").

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 **VAXOCIN** non deve essere somministrato a pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa (ad esempio cirrosi epatica).

La terapia concomitante di 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 "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione").

4.4. Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Anche se non vi sono evidenze che il trattamento con **VAXOCIN** sia associato con un aumento della pressione endocranica, **VAXOCIN** deve essere usato con cautela in presenza di edema cerebrale generalizzato o in condizioni caratterizzate da un notevole aumento della pressione endocranica.

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

In pazienti molto anziani affetti da più patologie, in pazienti con funzionalità cardiovascolare o renale gravemente compromessa (filtrazione glomerulare < 20 ml/min), la necessità di un trattamento con **VAXOCIN** dovrebbe essere considerata con cautela ed il paziente regolarmente controllato.

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 (dopo somministrazione orale) o la clearance della nimodipina (vedere paragrafo "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione").

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.

Il prodotto in flacone multidose da 25 ml contiene paraidrossibenzoati. Può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

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 che del fegato. I farmaci sia inibitori che induttori di questo sistema enzimatico possono quindi modificare l'effetto di primo passaggio (dopo somministrazione orale) o la clearance della nimodipina.

L'entità e la durata di questa interazione devono essere prese in considerazione quando 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 di nimodipina potrebbe 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 terapia cronica con fenobarbital, fenitoina o carbamazepina riduce in maniera marcata la biodisponibilità della nimodipina somministrata per os. Pertanto, la terapia concomitante con questi farmaci e nimodipina per via orale è controindicata (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, in caso di necessità, deve essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio di nimodipina (vedere paragrafo "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 come inibitori del sistema del citocromo P450 3A4 e l'eventualità di un'interazione a questo livello non può essere scartata. Perciò gli antibiotici macrolidi non devono essere usati in combinazione con nimodipina (vedere paragrafo "Speciali avvertenze e 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 veri e propri studi per investigare la potenziale interazione tra nimodipina e inibitori delle proteasi anti-HIV. È stato riportato 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 "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso").

Antimicotici azolici (es. ketoconazolo)

Non sono stati condotti veri e propri studi 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 riportate 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 "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso").

Nefazodone

Non sono stati condotti veri e propri studi 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 sostanziale aumento della concentrazione plasmatica di nimodipina (vedere paragrafo "Speciali avvertenze e 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.

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 "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso").

Cimetidina

La somministrazione contemporanea di nimodipina e della cimetidina (un anti-H₂) può portare ad un aumento della concentrazione plasmatica di nimodipina (vedere paragrafo "Speciali avvertenze e 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 "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso").

Ulteriori interazioni

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 metabolismo ossidativo delle diidropiridine.

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.

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

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

Fertilizzazione in-vitro.

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

4.7. Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

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

4.8. Effetti indesiderati

Nella Tabella 1 sono riportate le reazioni avverse correlate al farmaco segnalate 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 contro placebo 703 pazienti sono stati trattati con Nimodipina e 692 con placebo, in studi in aperto 2.496 pazienti sono stati trattati con Nimodipina). Status 31 agosto 2005.

Tabella 1: tutte le reazioni avverse al farmaco segnalate nei pazienti in diversi studi clinici con indicazione "Prevenzione e terapia di deficit neurologici ischemici correlati a vasospasmo cerebrale"

Descrizione clinica	Comune da ≥1% a <10%	Non comune da ≥0,1% a <1%	Raro da ≥0,01% a <0,1%	Molto raro <0,01%
<i>Alterazioni del sangue e sistema linfatico</i>				
Cambiamenti nella conta delle cellule ematiche		Trombocitopenia		
<i>Alterazioni del sistema immunitario</i>				
Reazioni acute di ipersensibilità		Reazione allergica Rash		
<i>Alterazioni del sistema nervoso</i>				
Sintomi cerebrovascolari non specifici		Mal di testa		
<i>Alterazioni cardiache</i>				
Aritmie non specifiche		Tachicardia	Bradicardia	
<i>Alterazioni del sistema vascolare</i>				
Sintomi cardiovascolari non specifici		Ipotensione Vasodilatazione		
<i>Alterazioni dell'apparato gastrointestinale</i>				
Sintomi gastrointestinali		Nausea	Ileo	
<i>Alterazioni del sistema epatobiliare</i>				
Reazioni epatiche leggere o moderate			Aumento transitorio degli enzimi epatici	

Nella Tabella 2 sono riportate le reazioni avverse correlate al farmaco segnalate 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 contro placebo 1.594 pazienti sono stati trattati con Nimodipina e 1.558 con placebo, in studi in aperto 8.049 pazienti sono stati trattati con Nimodipina; status 20 ottobre 2005) e dati di post-marketing (status: ottobre 2005).

Le reazioni avverse segnalate come "comuni" erano osservate con una frequenza inferiore al 2%.

Tabella 2: tutte le reazioni avverse al farmaco segnalate nei pazienti in diversi studi clinici con indicazione "Prevenzione e terapia di deficit neurologici ischemici"

Descrizione clinica	Comune da	Non comune da	Raro da	Molto raro
---------------------	-----------	---------------	---------	------------

	≥1% a <10%	≥0,1% a <1%	≥0,01% a <0,1%	<0,01%
<i>Alterazioni del sistema immunitario</i>				
Reazioni acute di ipersensibilità		Reazione allergica Rash		
<i>Alterazioni del sistema nervoso</i>				
Sintomi cerebrovascolari non specifici		Mal di testa Capogiri		
Sintomi neurologici non specifici		Senso di vertigine Ipercinesia Tremori		
<i>Alterazioni cardiache</i>				
Aritmie non specifiche		Palpitazioni Tachicardia		
<i>Alterazioni del sistema vascolare</i>				
Sintomi cardiovascolari non specifici	Ipotensione Vasodilatazione	Sincope Edema		
<i>Alterazioni dell'apparato gastrointestinale</i>				
Sintomi gastrointestinali		Costipazione Diarrea Flatulenza		

4.9. Sovradosaggio

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

Trattamento: sospendere immediatamente la somministrazione del farmaco.

Quale misura di emergenza potrebbe essere considerata la lavanda gastrica con aggiunta di carbone vegetale. In caso di ipotensione grave dovrebbe 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. PROPRIETA' 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 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 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

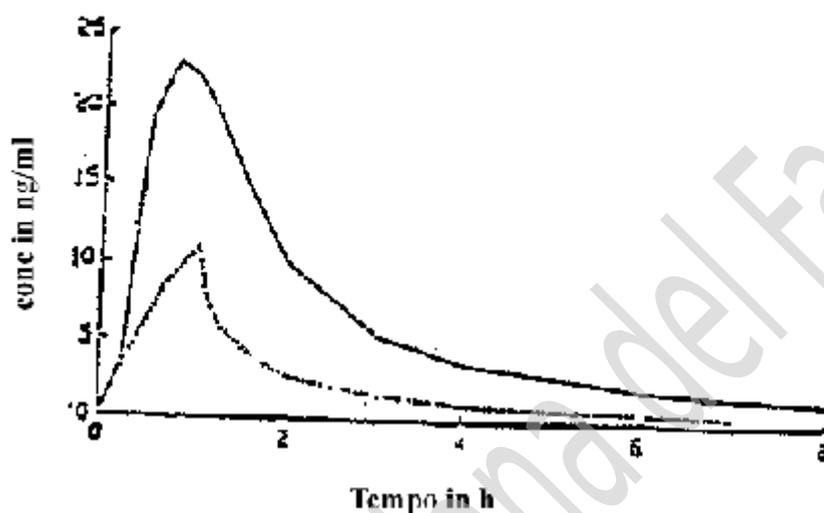
Il metabolismo della nimodipina avviene attraverso il sistema del citocromo P450 3A4, principalmente mediante deidrogenazione dell'anello diidropiridinico e deesterificazione ossidativa dell'estere, la quale rappresenta con l'idrossilazione dei gruppi etilici 2 e 6 e la glucuronidazione, le ulteriori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

compressa - soluzione i.v.



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 $\leq 0,05$
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

VAXOCIN 30 mg/0,75 ml gocce orali, soluzione - 30 contenitori monodose da 0,75 ml

Macrogol 400, cremophor RH 40, saccarina sodica, acqua p.p.i

VAXOCIN 30 mg/0,75 ml gocce orali, soluzione - flacone da 25 ml
Macrogol 400, cremophor RH 40, saccarina sodica, metile p-idrossibenzoato, propile p-idrossibenzoato, acqua p.p.i

6.2. Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3. Periodo di validità

VAXOCIN 30 mg/0,75 ml gocce orali, soluzione - 30 contenitori monodose da 0,75 ml
36 mesi.

Il contenitore monodose va utilizzato subito dopo l'apertura. Il prodotto eccedente andrà buttato.

VAXOCIN 30 mg/0,75 ml gocce orali, soluzione - flacone da 25 ml
36 mesi.

Utilizzare entro 14 giorni dalla prima apertura del flacone.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare i contenitori nel proprio astuccio per proteggerli dalla luce.

Non conservare in frigorifero.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

VAXOCIN 30 mg/0,75 ml gocce orali, soluzione - 30 contenitori monodose da 0,75 ml
Contenitore monodose in polietilene da 0,75 mg.

VAXOCIN 30 mg/0,75 ml gocce orali, soluzione - flacone da 25 ml
Flacone contagocce in polietilene.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genetic S.p.A., Via Della Monica n. 26, 84083 Castel San Giorgio (SA)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

VAXOCIN 30 mg/0,75 ml gocce orali, soluzione - 30 contenitori monodose da 0,75 ml:
038562017

VAXOCIN 30 mg/0,75 ml gocce orali, soluzione - flacone da 25 ml: 038562029

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

VAXOCIN 30 mg/0,75 ml gocce orali, soluzione - 30 contenitori monodose da 0,75 ml

VAXOCIN 30 mg/0,75 ml gocce orali, soluzione - flacone da 25 ml
01.09.2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

09.07.2009