

## Foglio illustrativo

### Kappaflux 30 mg/0,75 ml gocce orali, soluzione

#### CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Calcio-antagonista selettivo, derivato diidropiridinico

#### INDICAZIONI TERAPEUTICHE

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

#### CONTROINDICAZIONI

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

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

Una funzionalità epatica gravemente compromessa, e particolarmente la cirrosi epatica, può causare un aumento della biodisponibilità di nimodipina, dovuto ad una diminuzione del suo metabolismo legato all'effetto di primo passaggio o della sua clearance. Per questo motivo Kappaflux 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").

#### PRECAUZIONI PER L'USO

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

Kappaflux deve essere utilizzato con cautela anche nei pazienti gravemente ipotesi (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 Kappaflux 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").

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.

#### INTERAZIONI

##### *Effetti di altri farmaci sulla nimodipina*

La nimodipina viene metabolizzata attraverso il sistema del citocromo P450 3A4, localizzato sia a livello delle 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 "Dose, modo e tempo di somministrazione").

#### *Antibiotici macrolidi (es. eritromicina)*

Non sono stati condotti studi di interazione fra antibiotici macrolidi e nimodipina. Alcuni antibiotici macrolidi sono noti 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 "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. E' 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 "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. E' 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 "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 "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 “Precauzioni per l’uso”).

### *Cimetidina*

La somministrazione contemporanea di nimodipina e della cimetidina (un anti-H<sub>2</sub>) può portare ad un aumento della concentrazione plasmatica di nimodipina (vedere paragrafo “Precauzioni per l’uso”).

### *Acido valproico*

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

### *Ulteriori interazioni*

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*

#### *Effetti 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.

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

### **AVVERTENZE SPECIALI**

#### Gravidanza e allattamento

Kappaflux 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.

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

#### Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Kappaflux

Questo medicinale contiene 60 vol % di etanolo (alcol) ad es. fino a 681 mg per dose massima singola equivalenti a 17 ml di birra e a 7 ml di vino per dose.

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

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

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

### **DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE**

Salvo diversa prescrizione medica, la dose giornaliera raccomandata è di 30 mg x 3 volte (30 gocce di soluzione per 3 volte).

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

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

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

In caso di somministrazione concomitante con inibitori o attivatori del sistema CYP 3A4, può rendersi necessario una modulazione del dosaggio (vedere paragrafo "Interazioni").

Nella profilassi e nel trattamento dei deficit neurologici ischemici conseguenti a vasospasmo cerebrale indotto da emorragia subaracnoidea, terminata la terapia parenterale, si raccomanda di proseguire la somministrazione di nimodipina per via orale per circa 7 giorni (60 mg – corrispondenti a 60 gocce di soluzione – 6 volte al giorno, ad intervalli di 4 ore).

Kappaflux va assunta lontano dai pasti, le gocce diluite in poca acqua.

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

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

## 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.

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

Per qualsiasi dubbio sull'uso di Kappaflux, rivolgersi al medico (o al farmacista).

## EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Kappaflux può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

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.

<i>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</i>	<i>Comune da <math>\geq 1\%</math> a <math>&lt; 10\%</math></i>	<i>Non comune da <math>\geq 0,1\%</math> a <math>&lt; 1\%</math></i>	<i>Raro da <math>\geq 0,01\%</math> a <math>&lt; 0,1\%</math></i>	<i>Molto raro <math>&lt; 0,01\%</math></i>
<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%.

<i>Tabella 2: tutte le reazioni avverse al farmaco segnalate nei pazienti in diversi studi clinici con indicazione "Prevenzione e terapia di deficit neurologici ischemici"</i> <i>Descrizione clinica</i>	<i>Comune da</i> <i>≥ 1% a</i> <i>&lt; 10%</i>	<i>Non comune da</i> <i>≥ 0,1% a</i> <i>&lt; 1%</i>	<i>Raro da</i> <i>≥ 0,01% a</i> <i>&lt; 0,1%</i>	<i>Molto raro</i> <i>&lt; 0,01%</i>
<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		

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se si nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informare il medico o il farmacista.

## **SCADENZA E CONSERVAZIONE**

### **Precauzioni per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non conservare in frigorifero

### **Data di scadenza**

Scadenza: vedere la data di scadenza riportata sulla confezione.

Il periodo di validità dopo prima apertura del flacone è di 1 mese (annotare la data di prima apertura nell'apposito spazio sull'astuccio).

**Attenzione:** non utilizzare il medicinale oltre la data di scadenza indicata sulla confezione o dopo 1 mese dalla prima apertura del flacone. Tale data si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

### **Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini**

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

## **COMPOSIZIONE**

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

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

Principio attivo: nimodipina 30 mg.

Eccipienti: Macrogolglicerolo idrossistearato, Etanolo (96%)

**FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Gocce orali, soluzione. Flacone da 25 ml con contagocce.

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

Errekappa Euroterapici S.p.A. – Via Ciro Menotti 1/A – 20129 Milano

**PRODUTTORE**

Lisapharma s.p.a. via Licinio, 11 22036 Erba (LC) - Italia

**REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO DA PARTE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO** Febbraio 2009

Agenzia Italiana del Farmaco