

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	NIMODIPINO 30 mg	0
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta revestida	
<b>Fortaleza:</b>	30 mg	
<b>Presentación:</b>	Estuche por 3 blísteres de PVC ámbar/AL con 10 tabletas revestidas cada uno.	
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.	
<b>Fabricante, país:</b>	DR. LAZAR Y CIA S.A.Q. E I., Buenos Aires, Argentina.	
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-21-045-C08	
<b>Fecha de Inscripción:</b>	30 de septiembre de 2021.	
<b>Composición:</b>	Cada tableta revestida contiene:	
	Nimodipino	30.00 mg
	Lactosa CD anhidra	29.6500 mg
	Propilenglicol	0.25333 mg
	Cellactose 80	207.000 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses	
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30°C. Protéjase de la luz y la humedad.	

### Indicaciones terapéuticas:

Déficit neurológico por vasoespasmio cerebral secundario a hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurisma (prevención y tratamiento).

### Contraindicaciones:

Embarazo y lactancia.

Hipersensibilidad a la nimodipina o alguno de los excipientes.

Contiene lactosa, no administrar en pacientes con intolerancia a la lactosa.

### Precauciones:

Debe utilizarse con precaución ante la existencia de edema cerebral difuso, con hipertensión endocraneana severa, situación donde la vasodilatación cerebral podría empeorar dicho edema. La asociación de cualquier bloqueante cálcico junto con Dantrolene es potencialmente peligrosa.

Interacciones medicamentosas: La Nimodipina se metaboliza a través del sistema del citocromo P450 3A4, ubicado tanto en la mucosa intestinal como en el hígado. Los fármacos que inhiben o inducen este sistema enzimático pueden, en consecuencia, modificar el primer paso o el aclaramiento de Nimodipina. El grado de interacción y la duración de la misma se tomarán en cuenta cada vez que se administre Nimodipina junto con los fármacos siguientes:

Beta-bloqueantes: El uso de beta-bloqueantes puede producir ocasionalmente hipotensión excesiva, e insuficiencia cardíaca.  $\alpha_1$  bloqueantes: aumentan el riesgo de hipotensión ortostática severa. Otros vasodilatadores ( $\alpha$ -metildopa) o bloqueantes cálcicos: se potencia el efecto hipotensor.

Rifampicina: Tras la experiencia con otros antagonistas del calcio, es previsible que la rifampicina acelere el metabolismo de la Nimodipina debido a la inducción enzimática. Así pues, la eficacia de la Nimodipina puede verse significativamente reducida si se administra conjuntamente con rifampicina. Por tanto, está contraindicado el uso de Nimodipina junto con rifampicina.

Antiepilépticos, como fenobarbital, fenitoína o carbamazepina, inductores del sistema citocromo P450: La administración crónica previa de los antiepilépticos fenobarbital, fenitoína o carbamazepina reduce notablemente la biodisponibilidad de la Nimodipina administrado por vía oral. Así pues, está contraindicado el uso simultáneo de Nimodipina por vía oral y estos antiepilépticos. Si se coadministran los siguientes inhibidores del sistema del citocromo P450 3A4, debe controlarse la presión arterial y, si fuera necesario, se adaptará la dosis de Nimodipina.

Antibióticos macrólidos: No se ha realizado ningún estudio de interacción entre Nimodipina y estos fármacos. Algunos antibióticos macrólidos inhiben, como se sabe, el sistema del citocromo P450 3A4, por lo que no cabe descartar, la posibilidad de interacción. Así pues, los macrólidos no deben asociarse a la Nimodipina. La azitromicina, aunque emparentada estructuralmente con el grupo de los antibióticos macrólidos, no inhibe la CYP3A4.

Inhibidores de la proteasa de VIH: No se ha realizado ningún estudio formal para investigar la posible interacción entre la Nimodipina y estos fármacos. Este grupo terapéutico inhibe potentemente el sistema del citocromo P450 3A4. Por eso, no cabe descartar la posibilidad de un aumento importante y clínicamente relevante de las concentraciones plasmáticas de Nimodipina si se coadministra éste con estos inhibidores de la proteasa.

Antimicóticos azólicos: No se ha realizado ningún estudio de interacción formal para investigar la posibilidad de interacción entre la Nimodipina y el ketoconazol. Los antimicóticos azólicos inhiben, como se sabe, el sistema del citocromo P450 3A4 y se han notificado diversas interacciones con otros antagonistas del calcio de tipo dihidropiridínico. Así pues, si se administran junto con la Nimodipina por vía oral, no se puede descartar un incremento sustancial en la biodisponibilidad sistémica de Nimodipina como consecuencia de un metabolismo reducido de primer paso.

Nefazodona: No se han efectuado estudios formales para investigar la posible interacción entre la Nimodipina y la nefazodona. Este antidepresivo es un potente inhibidor de la CYP 3A4. Así pues, no cabe descartar un posible aumento de las concentraciones plasmáticas de la nimodipina si se coadministra con la nefazodona.

Fluoxetina: La administración concomitante de Nimodipina y fluoxetina elevó las concentraciones plasmáticas del primero en un 50%. La exposición a la fluoxetina se redujo notablemente, mientras que no se modificaron las concentraciones del metabolito activo norfluoxetina. Quinupristina/dalfopristina La experiencia con el antagonista del calcio nifedipino muestra que la coadministración de quinupristina/dalfopristina puede incrementar las concentraciones plasmáticas de la Nimodipina.

Cimetidina La administración simultánea del antagonista H<sub>2</sub> cimetidina puede elevar la concentración plasmática de Nimodipina.

Ácido valproico La administración simultánea del antiepiléptico ácido valproico puede incrementar las concentraciones plasmáticas de Nimodipina.

Nimodipino no debe ser utilizado en pacientes con hemorragia subaracnoidea de origen traumático.

Pacientes diabéticos.

Evitar conducir o manejar maquinarias peligrosas

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

En pacientes con una angina inestable o durante las cuatro primeras semanas tras un infarto de miocardio agudo, el médico deberá considerar el potencial riesgo (p.ej., perfusión reducida de la arteria coronaria e isquemia miocárdica) frente al beneficio (p.ej., mejora de la perfusión en el cerebro). Deberá realizarse una monitorización clínica y electrocardiográfica si el medicamento se prescribe a pacientes que padecen una insuficiencia cardíaca evolucionada o problemas en la conducción intracardiaca.

Contiene propilenglicol, puede producir síntomas parecidos a los del alcohol.

### **Efectos indeseables:**

NIMODILAT es generalmente bien tolerado a las dosis indicadas. Los efectos colaterales son por lo general leves. En algunos pacientes pueden observarse:

Aparato cardiovascular: taquicardia, enrojecimiento facial (flush), hipotensión arterial, dolor precordial.

Aparato gastrointestinal: molestias gastrointestinales, náuseas, aumento de transaminasas, fosfatasa alcalina y GGT.

Sistema nervioso central: cefalea, mareos.

### **Posología y modo de administración:**

Alteraciones del rendimiento cerebral: 1 comprimido recubierto de NIMODILAT Forte o 2 comprimidos recubiertos de NIMODILAT, tres veces por día, con un intervalo no menor de 4 horas. Los comprimidos recubiertos deben ingerirse sin masticar, lejos de las comidas.

Tratamiento preventivo de vasoespasmio asociado con hemorragia subaracnoidea: 1 comprimido recubierto de NIMODILAT Forte o 2 comprimidos recubiertos de NIMODILAT, cada 4 horas. El tratamiento debe comenzar precozmente luego de la hemorragia, y mantenerse durante todo el tiempo que persista el riesgo de vasoespasmio.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Zumo de pomelo: El zumo de pomelo inhibe del sistema del citocromo P450 3A4. La administración de antagonistas del calcio de tipo dihidropiridínico más zumo de pomelo eleva las concentraciones plasmáticas y prolonga la acción de Nimodipina debido a que reduce el metabolismo de primer paso o el aclaramiento. En consecuencia, puede acentuarse el efecto antihipertensivo. Cuando se ingiere zumo de pomelo, el efecto se prolonga a veces hasta al menos 4 días después. Por lo tanto, se evitará la ingestión de pomelo o zumo de pomelo cuando se tome Nimodipina.

La administración concomitante de nimodipino junto con nortriptilina disminuyó ligeramente la exposición al nimodipino sin influir en las concentraciones plasmáticas de la nortriptilina.

La experiencia con el antagonista del calcio nifedipino muestra que la coadministración de quinupristina/dalfopristina puede incrementar las concentraciones plasmáticas del nimodipino.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Carcinogénesis y teratogénesis: No se conocen efectos teratogénicos ni carcinogénicos en seres humanos.

Embarazo: en pruebas realizadas en animales se han observado algunos efectos adversos fetales, pero aún no se han realizado estudios bien controlados en seres humanos. La droga puede ser necesaria cuando a juicio del médico los beneficios de ésta superen el potencial riesgo para el feto.

Lactancia: NIMODILAT se considera contraindicado durante la lactancia, ya que se ignora si la nimodipina pasa a la leche materna. Pediatría: la seguridad y eficacia en niños no ha sido aún establecida.

Ancianos: NIMODILAT podría aumentar su vida media en el anciano. Insuficiencia hepática y renal: en ambas circunstancias NIMODILAT aumenta su vida media debido a una eliminación más lenta.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

La posible aparición de mareo podría afectar la capacidad para conducir vehículos y manejar máquinas.

### **Sobredosis:**

Síntomas de la intoxicación

Los síntomas previsible de una sobredosis aguda son una disminución marcada de la presión arterial, taquicardia o bradicardia, y después de la administración oral, molestias gastrointestinales y náuseas.

Tratamiento de la intoxicación

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

En caso de sobredosis aguda, se interrumpirá inmediatamente el tratamiento con Nimodilat. Las medidas de urgencia se orientarán por los síntomas. Si la sustancia se ingirió por vía oral, se debe considerar el lavado gástrico con adición de carbón activado como medida terapéutica de urgencia. En caso de hipotensión marcada, se puede administrar dopamina o noradrenalina por vía intravenosa. Dado que no se conoce un antídoto específico, el tratamiento posterior de otros efectos secundarios se orientará por los síntomas más destacados.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: C08CA06

Grupo farmacoterapéutico: C-Sistema cardiovascular, C08-Bloqueantes de canales de calcio, C08C-Bloqueantes selectivos de canales de calcio con efectos principalmente vasculares, C08CA- Derivados de la dihidropiridina

Acción farmacológica

La Nimodipina es un bloqueante cerebroselectivo de los canales de calcio, del grupo de las dihidropiridinas. Ejerce una potente acción espasmolítica y vasodilatadora a nivel de las pequeñas arterias cerebrales, aumentando el flujo cerebral y por consiguiente la resistencia a la hipoxia. Se postula además que el bloqueo de los canales de calcio a nivel neuronal protege a la célula del efecto deletéreo del influjo excesivo de calcio que se produce durante la hipoxia (aguda o crónica).

Farmacodinamia

Nimodipina posee un efecto fundamentalmente vasodilatador y antiisquémico cerebral. La vasoconstricción provocada in vitro por diversas sustancias vasoactivas (p.ej.: serotonina, prostaglandinas e histamina), por la sangre o por productos de degradación sanguínea se puede prevenir o eliminar con la Nimodipina.

La Nimodipina también posee propiedades neurofarmacológicas y psicofarmacológicas. Las investigaciones realizadas en pacientes con alteraciones del flujo sanguíneo cerebral han demostrado que el Nimodipina dilata los vasos cerebrales. En general, el aumento de la perfusión es mayor en las regiones cerebrales previamente dañadas o hipoperfundidas que en las regiones sanas. La nimodipina disminuye significativamente la lesión neurológica isquémica en pacientes con hemorragia subaracnoidea, mejora la sintomatología clínica y disminuye la mortalidad.

Estudios farmacológicos han confirmado la existencia de canales de calcio sensibles a las dihidropiridinas en las neuronas y han proporcionado evidencia adicional de los efectos neuronales directos de la Nimodipina. La Nimodipina bloquea los canales lentos de calcio dependientes del voltaje de tipo L, y como consecuencia protege a la neurona de la sobrecarga de calcio que se observa en situaciones de isquemia y en procesos degenerativos neuronales. En pacientes con trastornos cognitivos asociados al envejecimiento, (trastornos de memoria, concentración, deterioro del rendimiento intelectual), con cambios afectivos (labilidad emocional), somáticos y comportamentales (falta de iniciativa), se observó en algunos ensayos clínicos controlados con placebo, una mejoría de esta sintomatología tras la administración de 90 mg al día.

#### Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. La administración de dosis de 30 mg/Kg/día y superiores en ratas gestantes inhibió el crecimiento fetal y provocó una disminución del peso fetal. A dosis de 100 mg/Kg/día se observó embriofetalidad. No se observó evidencia de teratogenicidad. La administración de dosis hasta 10 mg/Kg/día en conejos no produjo embriotoxicidad ni teratogenicidad. En un estudio peri-postnatal en ratas a dosis de 10 mg/Kg/día y superiores, se observó mortalidad y un retraso del desarrollo físico. No se logró confirmar estos hallazgos en estudios posteriores.

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

La Nimodipina se absorbe rápidamente por vía oral. Tiene una unión a proteínas del 98%, y se metaboliza en el hígado con un intenso metabolismo de primer paso, que reduce su biodisponibilidad al 13%. Alcanza su concentración plasmática pico en 60 minutos, y tiene una vida media de 1 a 2 horas. El principio activo inalterado y sus metabolitos de "primer paso" se detectan en plasma a los 10 - 15 min después de la ingesta del comprimido. Después de la administración oral repetida (3 x 30 mg/día), las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) son de 7,3-43,2 ng/ml en individuos de edad avanzada, alcanzándose éstas al cabo de 0,6 - 1,6 h (t<sub>max</sub>). Dosis únicas de 30 mg y 60 mg en sujetos jóvenes provocan concentraciones plasmáticas máximas medias de 16 + 8 ng/ml y 31 + 12 ng/ml, respectivamente. La concentración plasmática máxima y el área bajo la curva aumentan proporcionalmente a la dosis hasta la dosis máxima estudiada (90 mg). Por vía parenteral (IV), alcanza el pico plasmático en 7 minutos y su vida media es de 60 minutos.

En experimentos animales, la radioactividad del [14C]-nimodipina atravesó la barrera placentaria. Es probable que en humanos se produzca una distribución similar, aunque faltan pruebas experimentales en este sentido. Se ha demostrado en ratas que la Nimodipina y/o sus metabolitos aparecen en la leche materna a una concentración mucho mayor que en el plasma materno. Las concentraciones de fármaco original determinadas en leche humana fueron cuantitativamente similares a las concentraciones plasmáticas maternas correspondientes.

Después de la administración oral e i.v., la Nimodipina se puede detectar en el líquido cefalorraquídeo (LCR) a concentraciones de aprox. 0,5 % de las concentraciones

plasmáticas medidas. Esto corresponde aproximadamente a la concentración de la fracción libre en plasma.

El metabolismo hepático del fármaco genera metabolitos inactivos. Se elimina por vía renal, sólo menos del 1% sin cambios. La nimodipina se elimina por vía metabólica a través de la isoenzima 3A4 del citocromo P450, principalmente, mediante la deshidrogenación del anillo dihidropiridínico y la o- desmetilación oxidativa. La desesterificación oxidativa, la hidroxilación de los grupos 2- metilo y 6-metilo así como la glucuronidación como reacción de conjugación son otros pasos metabólicos importantes. Los 3 metabolitos principales que aparecen en plasma muestran una actividad residual nula o terapéuticamente insignificante. Se desconocen los posibles efectos sobre enzimas hepáticos mediante inducción o inhibición. En el hombre, alrededor del 50 % de los metabolitos se excreta por vía renal y el 30 % por la bilis. La cinética de eliminación es lineal. La semivida de la nimodipina varía entre 1,1 y 1,7 h. La semivida final de 5-10 h carece de importancia para establecer el intervalo entre dosis. Debido a un amplio metabolismo de primer paso (alrededor del 85 - 95 %), la biodisponibilidad absoluta es del 5 - 15 %.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de septiembre de 2021.