

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	NIMODIPINO
Forma farmacéutica:	Tableta recubierta
Fortaleza:	30 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de PVC ámbar/AL con 10 tabletas recubiertas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	SGPHARMA PVT. LTD., Mumbai, India.
Fabricante, país:	SGPHARMA PVT. LTD., Mumbai, India.
Número de Registro Sanitario:	M-13-197-C08
Fecha de Inscripción:	20 de noviembre de 2013
Composición:	
Cada tableta revestida contiene:	
Nimodipino	30,0 mg
Aceite de castor hidrogenado	30,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. No refrigerar. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

NIMODIPINO TABLETAS se indica para la mejora de los resultados neurológicos mediante la reducción de la incidencia y gravedad de los déficits isquémicos en pacientes con hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurismas intracraneales saculados, independientemente de su condición neurológica post-ictus (por ejemplo, Hunt y Hess Grados I-V).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a NIMODIPINO TABLETAS o a cualquiera de los excipientes.

NIMODIPINO no se debe administrar a los pacientes durante o dentro de un mes de un infarto de miocardio o un episodio de angina inestable.

El uso de NIMODIPINO en combinación con rifampicina o los fármacos antiepilépticos, fenobarbital, fenitoína o carbamazepina está contraindicado debido a que la eficacia de NIMODIPINO TABLETAS podría estar significativamente reducida cuando se administra concomitantemente.

Precauciones:

Enfermedad Hepática:

El metabolismo de NIMODIPINO TABLETAS está disminuido en pacientes con la función hepática dañada. Tales pacientes deben tener su presión arterial y la frecuencia del pulso monitoreada estrechamente y deben ser administrados con una dosis baja.

Se han reportado muy raras veces pseudo- obstrucción intestinal e íleo en pacientes tratados con NIMODIPINO. No se ha establecido una relación causal. La condición ha respondido al control conservador.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Aunque el tratamiento con NIMODIPINO no se ha demostrado que se asocia con aumento de la presión intracraneal, se recomienda una estrecha vigilancia en estos casos, o cuando el contenido de agua del tejido cerebral es elevado (edema cerebral generalizado).

Se debe tener precaución en pacientes con hipotensión (presión arterial sistólica inferior a 100 mm Hg).

Puede ocurrir disminución en el aclaramiento de la droga en los pacientes con cirrosis que reciben NIMODIPINO TABLETAS y, por lo tanto, se recomienda la supervisión estricta de la presión arterial en estos pacientes.

NIMODIPINO TABLETAS contiene lactosa la cual está contraindicada en pacientes con galactosemia, con el síndrome de mala absorción de glucosa- galactosa, o deficiencia de lactasa.

NIMODIPINO TABLETAS contiene "tartrazina" por lo que puede provocar reacciones alérgicas, como asma bronquial, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetil salicílico.

Efectos indeseables:

Las reacciones en el sitio de la infusión e inyección son raras (incluyendo el sitio de infusión (trombo- flebitis). Los siguientes eventos han sido reportados principalmente en ensayos clínicos. Las siguientes definiciones de frecuencias son utilizadas:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $\leq 1/100$) Raras ($\geq 1/10,000$ a $\leq 1/1,000$), Muy raras ($\leq 1/10,000$)

Desórdenes de la sangre y el Sistema Linfático:

Trombocitopenia es poco común.

Desórdenes del Sistema Inmunológico:

Las reacciones de hipersensibilidad aguda incluyen reacciones alérgicas que inusualmente ocurren de leve a moderadas.

Los síntomas clínicos asociados relacionados con la piel (erupción cutánea poco común).

Desórdenes del Sistema Nervioso:

Síntomas cerebrovasculares inespecíficos que incluyen singularmente la ocurrencia de dolor de cabeza.

Desórdenes Cardiacos:

Arritmias cardíacas inespecíficas: taquicardia es poco común y la bradicardia es rara.

Desórdenes vasculares:

Síntomas cardiovasculares inespecíficos, tales como hipotensión y vasodilatación (sudoración, enrojecimiento y sensación de calor) son poco comunes.

Desórdenes Gastrointestinales:

Síntomas gastrointestinales y abdominal inespecíficos que incluyen extraordinariamente la ocurrencia de náuseas.

En raras ocasiones se ha reportado íleo.

Desórdenes Hepatobiliares:

Reacciones hepáticas incluyen la ocurrencia de un aumento transitorio muy poco frecuente de las enzimas hepáticas (incluyendo un aumento en las transaminasas, fosfatasa alcalina y γ -TG).

Desórdenes generales y Condiciones del Sitio de Administración:

Las reacciones en el sitio de la infusión e inyección son raras (incluyendo el sitio de infusión (trombo- flebitis).

Posología y modo de administración:

Hemorragia subaracnoidea aneurismática:

Administración profiláctica - Adultos

La dosis recomendada es dos tabletas a intervalos de cada 4 horas (dosis diaria total es 360 mg) para ser tomada con agua.

La administración profiláctica debe comenzar dentro de los cuatro días de la aparición de la Hemorragia Subaracnoidea y debe continuarse durante 21 días.

En caso de intervención quirúrgica, administración de NIMODIPINO TABLETAS debe continuarse (la dosificación como anteriormente) para completar el periodo de tratamiento de 21 días.

En pacientes que desarrollan las reacciones adversas la dosis debe reducirse como requisito o el tratamiento discontinuados

Pacientes con insuficiencia hepática:

Cuando la función hepática está severamente perturbada, particularmente en la cirrosis hepática, se puede producir un aumento de la biodisponibilidad de NIMODIPINO debido a una capacidad del primero-paso disminuida y un aclaramiento metabólico reducido. Los efectos y los efectos secundarios, por ejemplo la reducción en la tensión arterial, pueden ser más pronunciados en estos pacientes.

En tales casos, la dosis debe ser reducida (en dependencia de la presión arterial) o, si se requiere, debe ser considerada la interrupción del tratamiento.

En la co-administración con inhibidores CYP 3A4 o inductores CYP 3A4 puede ser necesaria la adaptación de la dosis.

Hemorragia subaracnoidea traumática:

No se recomienda como un beneficio positivo a razón del riesgo que no se ha establecido.

Ancianos: No existen requerimientos específicos de dosificación para su uso en el anciano.

Niños: Las dosis pediátricas no han sido establecidas.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

NIMODIPINO TABLETAS no debe ser administrada concomitantemente con NIMODIPINO solución.

Fármacos que afectan NIMODIPINO:

NIMODIPINO se metaboliza a través del sistema del citocromo P450 3A4, localizado en la mucosa intestinal y en el hígado. Los medicamentos que son conocidos como inhibidores o

inductores de este sistema pueden, por consiguiente, alterar el metabolismo de primer paso o el aclaramiento de NIMODIPINO.

La magnitud así como la duración de las interacciones deben tenerse en cuenta cuando se administra NIMODIPINO unido con las siguientes drogas:

El uso concomitante de NIMODIPINO y rifampicina o con fármacos antiepilépticos inductores del sistema citocromo P450 3A4 tales como fenobarbital, fenitoína o carbamazepina está contraindicado. La eficacia de NIMODIPINO TABLETAS podría ser reducido si estas drogas son administradas concomitantemente.

La administración simultánea de 30 mg de NIMODIPINO y 10 mg del antidepresivo nortriptilina, ambos tres veces al día, a pacientes ancianos resulta en una ligera disminución en los niveles plasmáticos de NIMODIPINO y los niveles plasmáticos de nortriptilina no se afectan. La dosis diaria utilizada en pacientes con hemorragia subaracnoidea es cuatro veces la dosis diaria utilizada en este ensayo, de este modo la significación clínica de esta interacción en el tratamiento de la Hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSAa) es incierto.

Tras la administración conjunta con los siguientes inhibidores del sistema citocromo P450 3A4 la presión arterial se debe supervisar y, si es necesario, debe ser considerada una adaptación de la dosis de NIMODIPINO.

Antibióticos macrólidos (eritromicina)

Anti-VIH inhibidores de la proteasa (ritonavir)

Anti-micóticos (ketoconazol)

Nefazodona.

Aunque no se han realizado estudios de interacción formal para investigar la interacción potencial entre NIMODIPINO y las drogas anteriormente mencionadas, el potencial de interacción de las mismas y las concentraciones plasmáticas de NIMODIPINO aumentadas no pueden excluirse.

Aunque Azitromicina, está estructuralmente relacionada a la clase de antibióticos macrólidos, no provoca inhibición de CYP3A4.

La administración concurrente de 30 mg de NIMODIPINO dos veces al día y la administración diaria de 20 mg del antidepresivo fluoxetina a pacientes ancianos resultó en aproximadamente 50 % de niveles plasmáticos más altos de NIMODIPINO, una marcada reducción en los niveles de fluoxetina, mientras que su metabolito activo norfluoxetina no fue afectado.

La administración simultánea de NIMODIPINO con el anticonvulsivante ácido valproico o cimetidina un antagonista H₂ puede conducir a un aumento en la concentración plasmática de NIMODIPINO.

Basado en la experiencia con nifedipina, un antagonista de calcio, la coadministración de quinupristina/dalfopristina puede conllevar a un incremento en las concentraciones plasmáticas de NIMODIPINO.

Efectos de NIMODIPINO sobre otros fármacos:

Los estudios en animales han demostrado que cuando NIMODIPINO y zidovudina se administran de forma concomitante, el área bajo la curva de zidovudina se incrementó, y disminuyó el volumen de distribución y velocidad de aclaramiento. La relevancia clínica de esta interacción es desconocida, pero debido a que el perfil de efectos secundarios relacionado con la dosis de zidovudina es conocido, esta interacción debe ser considerada en pacientes que reciben NIMODIPINO y zidovudina concomitantemente.

Otros tipos de interacción:

Fármacos que disminuyen la presión arterial

NIMODIPINO puede aumentar la presión arterial disminuyendo el efecto antihipertensivo, tales como:

Diuréticos,

Beta-bloqueadores,

Inhibidores ECA,

Antagonistas A1,

Otros antagonistas de calcio,

Agentes bloqueadores alfa –adrenérgicos,

Inhibidores de la PDE5

Alfa-metildopa

Sin embargo, si una combinación de este tipo resulta inevitable es necesaria la supervisión particularmente cuidadosa del paciente.

La ingestión de jugo de toronja no está recomendada en combinación con NIMODIPINO ya que esto puede resultar en aumento en plasma de esta última.

Las concentraciones de NIMODIPINO debido a la inhibición del metabolismo oxidativo de dihidropiridinas. Como una consecuencia, la disminución de la presión arterial puede ser incrementada. Este efecto puede durar por al menos 4 días después de la última ingestión de jugo de toronja.

Interacciones que no han sido demostradas :

Un estudio que examinó los efectos de 90 mg de NIMODIPINO (en dosis divididas) en pacientes de edad avanzada que recibieron haloperidol no mostró evidencia de interacciones potenciales. No está claro si este estudio es relevante para usar en la hemorragia subaracnoidea debido a la alta dosis de NIMODIPINO utilizada.

La administración concomitante de NIMODIPINO oral y diazepam, digoxina, glibenclamida, indometacina, ranitidina y warfarina no reveló ningún potencial para la interacción mutua.

Interacciones de los Ensayos de Laboratorio:

Ninguna conocida

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo: Embarazo Categoría C

NIMODIPINO TABLETAS ha demostrado tener un efecto teratogénico en conejos Himalaya. Las incidencias de malformaciones y fetos con retraso del crecimiento se incrementaron a dosis orales de 1 y 10 mg/kg/día administrados (por sonda) desde el día 6 hasta el día 18 de gestación, lo que no fue observado a 3.0 mg/kg/día en uno de los dos estudios idénticos llevados a cabo en conejos. En el segundo estudio un aumento en la incidencia de fetos con retraso del crecimiento se observó a 1.0 mg/kg/día, pero no a dosis más altas. NIMODIPINO fue embriotóxico, causando la resorción y retraso en el crecimiento de los fetos, en ratas Long Evans a 100 mg/kg/día administrado por sonda desde el día 6 hasta el día 15 de embarazo. En otros dos estudios con ratas, dosis de 30 mg/kg/día de NIMODIPINO administrada por sonda desde el día 16 de gestación y continuada hasta el sacrificio (día 20 de embarazo o 21 días post parto) se asociaron con una mayor incidencia de variación esquelética, fetos con retraso del crecimiento y muertes fetales, pero no se encontraron malformaciones. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si NIMODIPINO se administra durante el embarazo, los beneficios y los

riesgos potenciales por lo tanto, deben valorarse cuidadosamente de acuerdo con la gravedad del cuadro clínico.

Lactancia:

Se ha demostrado que NIMODIPINO y/o sus metabolitos aparecen en la leche de ratas en concentraciones mucho más altas que en el plasma materno. También aparecen en la leche humana en concentraciones del mismo orden de magnitud correspondientes a las concentraciones plasmáticas maternas. Las madres lactantes se les aconsejan no amamantar a sus bebés al tomar la droga.

Uso pediátrico:

La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

En un principio la habilidad para conducir y utilizar maquinarias puede ser afectada la posible ocurrencia de mareo. En la utilización de Nimidipina solución para infusión esto normalmente no será importante.

Sobredosis:

Los síntomas de una sobredosis aguda previstos son un marcado descenso de la presión arterial, taquicardia, bradicardia y (después de la administración oral) dolencias gastrointestinales y náusea.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: C08ca06

Grupo farmacoterapéutico: C - Sistema cardiovascular, C06 - diuréticos, C03C diuréticos de techo alto, C03CA - sulfonamidas

NIMODIPINO es un bloqueador del canal de calcio del grupo de las dihidropiridinas con actividad preferente sobre los vasos cerebrales. NIMODIPINO aumenta la perfusión cerebral, particularmente en zonas pobremente perfundidas, por dilatación arterial, un efecto que es proporcionalmente mayor en vasos pequeños que en los grandes. Vasoconstricciones provocadas *in vitro* por diversas sustancias vasoactivas (por ejemplo, serotonina, prostaglandinas e histamina) o por la sangre y sus productos de degradación pueden prevenirse o reducirse hasta en un 75 % por NIMODIPINO.

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

NIMODIPINO intravenosa esta 100 % disponible en tejidos como la sangre venosa periférica que lleva el fármaco a los pulmones y corazón y desde allí a todos los órganos.

Después de la ingestión oral, la absorción es rápida. Las concentraciones plasmáticas máximas se observan 30 a 60 minutos después de la administración oral. A pesar de la alta absorción gastrointestinal de NIMODIPINO, la biodisponibilidad absoluta es de 5 a 15 %, lo que se atribuye a un amplio metabolismo de primer paso (aproximadamente 85 – 95 %).

El volumen de distribución (V_{ss}, modelo de 2 compartimentos) para la administración I.V. calculado es 0.9 a 2.3 l/kg de peso corporal. El aclaramiento total (sistémico) es de 0.8 – 1.6 l/h/ kg. NIMODIPINO se enlaza en un 97 - 99 % a las proteínas plasmáticas.

El sistema del citocromo P450 3A4 juega un papel importante en la eliminación metabólica de NIMODIPINO. NIMODIPINO se elimina en forma de metabolitos, principalmente por deshidrogenación del anillo de dihidropiridina y O-desmetilación oxidativa. La escisión de éster oxidativo, la hidroxilación de grupos 2 - y 6-metilo, y la glucuronidación como una reacción de conjugación son otras etapas metabólicas importantes. Los tres metabolitos principales que aparecen en el plasma no muestran ninguna actividad residual o sólo terapéuticamente insignificante.

Los efectos en las enzimas del hígado por inducción o inhibición son desconocidos. En los seres humanos los metabolitos se excretan en un 50 % por vía renal y el 30 % en la bilis.

Para la administración oral, la concentración plasmática máxima y el área bajo la curva aumenta proporcionalmente a dosis superiores a la dosis más alta ensayada (90 mg). La cinética de eliminación es lineal. La vida media para NIMODIPINO está entre 1.1 y 1.7 horas. La vida media terminal es de 5 -10 horas, y no es relevante para establecer el intervalo de dosis recomendada para el fármaco.

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

Desechar cualquier remanente no utilizado

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de enero de 2021.