FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NIMODIPINO STADA 30 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 30 mg de nimodipino. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película, de color amarillo con forma redonda.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Prevención del deterioro neurológico ocasionado por vasoespasmo cerebral secundario a hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurisma.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La posología recomendada es de 2 comprimidos de nimodipino, 6 veces al día (6 x 60 mg de nimodipino diarios) después de completar el tratamiento de 5 a 14 días con nimodipino solución para perfusión.

En pacientes que desarrollen reacciones adversas, si es necesario, se reducirá la dosis o se interrumpirá el tratamiento.

Cuando se coadministren inhibidores de CYP 3A4 o inductores de esta isoenzima, convendrá, en algunos casos, adaptar la posología (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

- *Insuficiencia hepática*

Este medicamento debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver secciones 4.3 y 4.4).
Las alteraciones graves de la función hepática, en concreto la cirrosis, pueden aumentar la biodisponibilidad del nimodipino debido a una disminución del metabolismo de primer paso y a una reducción del aclaramiento metabólico. Por ello, pueden ser más marcadas tanto su acción farmacológica como las reacciones adversas, (p.ej. disminución de la presión arterial). En estos casos, se realizará un ajuste adecuado de la dosis, si se considera procedente, en función de la presión arterial y si es necesario, se considerará la suspensión del tratamiento.

- *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de nimodipino en pacientes menores de 18 años.

Forma de administración

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se recomienda administrar los comprimidos de nimodipino durante unos 7 días después de completar el tratamiento de 5 a 14 días con nimodipino solución para infusión.

En general, los comprimidos se ingerirán sin masticar con un poco de líquido, fuera de las comidas. Debe evitarse el zumo de pomelo (ver sección 4.5).

El intervalo entre dosis sucesivas debe ser de 4 h (y nunca inferior a 4 horas).

Duración del tratamiento

Después de finalizar el tratamiento con la infusión, se recomienda continuar con la administración oral de nimodipino, 60 mg cada 4 horas durante 7 días (6 x 60 mg de nimodipino diarios).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Administración concomitante con rifampicina o con antiepilépticos como fenobarbital, fenitoína o carbamazepina (ver sección 4.5).
- Insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2 y 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

A pesar de que el tratamiento con nimodipino no ha sido asociado con aumentos en la presión intracraneal, se utilizará con precaución en casos de retención hídrica del tejido cerebral (edema cerebral generalizado) o si existe una hipertensión intracraneal marcada.

Nimodipino no debe ser utilizado en pacientes con hemorragia subaracnoidea de origen traumático al no haberse establecido una relación riesgo/beneficio positiva ni identificado el grupo de pacientes susceptibles de obtener un beneficio con el uso de Nimodipino en esta indicación.

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 cardiaca evolucionada o problemas en la conducción intracardiaca.

Nimodipino se metaboliza a través del sistema del citocromo P450 3A4. Por eso, los fármacos que inhiben o inducen este sistema enzimático pueden alterar el primer paso o el aclaramiento del nimodipino (ver sección 4.5).

Los fármacos que son inhibidores conocidos del sistema del citocromo P450 3A4 y que, en consecuencia, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del nimodipino son: Antibióticos macrólidos (p. ej., eritromicina),, inhibidores de la proteasa de VIH (p. ej., ritonavir), antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol), antidepresivos (p. ej., nefazodona y fluoxetina), cimetidina, quinupristina, dalfopristina y ácido valproico.

Si se coadministran estos fármacos, debe controlarse la presión arterial y, si es necesario, reducir la dosis de nimodipino..

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Fármacos que modifican el efecto de nimodipino:

El nimodipino 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 del nimodipino.

El grado de interacción y la duración de la misma se tomarán en cuenta cada vez que se administre nimodipino junto con los fármacos siguientes:

Rifampicina
Tras la experiencia con otros antagonistas del calcio, es previsible que la rifampicina acelere el metabolismo del nimodipino debido a la inducción enzimática. Así pues, la eficacia del nimodipino puede verse significativamente reducida si se administra conjuntamente con la rifampicina. En suma, está contraindicado el uso de nimodipino junto con rifampicina (ver sección 4.3).

Antiepilépticos, como fenobarbital, fenitoína o carbamazepina, inductores del sistema del citocromo P450 3A4
La administración crónica previa de los antiepilépticos fenobarbital, fenitoína o carbamazepina reduce notablemente la biodisponibilidad del nimodipino administrado por vía oral. Así pues, está contraindicado el uso simultáneo de nimodipino por vía oral y estos antiepilépticos (ver sección 4.3).

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 nimodipino (ver sección 4.2).

Antibióticos macrólidos (p. ej. eritromicina)
No se ha realizado ningún estudio de interacción entre nimodipino 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 al nimodipino (ver sección 4.4). La azitromicina, aunque emparentada estructuralmente con el grupo de los antibióticos macrólidos, no inhibe la CYP3A4.

Inhibidores de la proteasa de VIH (p. ej. ritonavir)
No se ha realizado ningún estudio formal para investigar la posible interacción entre el nimodipino 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 nimodipino si se coadministra éste con estos inhibidores de la proteasa (ver sección 4.4).

Antimicóticos azólicos (p. ej. ketoconazol)
No se ha realizado ningún estudio de interacción formal para investigar la posibilidad de interacción entre el nimodipino 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 el nimodipino por vía oral, no se puede descartar un incremento sustancial en la biodisponibilidad sistémica del nimodipino como consecuencia de un metabolismo reducido de primer paso (ver sección 4.4).

Nefazodona
No se han efectuado estudios formales para investigar la posible interacción entre el nimodipino 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 del nimodipino si se coadministra con la nefazodona (ver sección 4.4).

Fluoxetina

MEDICAMENTO AJUSTADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La administración concomitante de nimodipino 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 del nimodipino (ver sección 4.4).
Cimetidina
La administración simultánea del antagonista H2 cimetidina puede elevar la concentración plasmática de nimodipino (ver sección 4.4).

Ácido valproico
La administración simultánea del antiepiléptico ácido valproico puede incrementar las concentraciones plasmáticas del nimodipino (ver sección 4.4).

Otras interacciones:

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

Efectos del nimodipino sobre otros fármacos:

Fármacos antihipertensivos
El nimodipino puede aumentar el efecto hipotensor de fármacos antihipertensivos administrados simultáneamente, como: diuréticos, beta-bloqueantes, inhibidores de la angiotensina, antagonistas A1, otros antagonistas del calcio, agentes alfa-bloqueantes adrenérgicos, inhibidores de PDE5, alfa-metildopa.

No obstante, cuando resulte imprescindible la aplicación de una asociación terapéutica de este tipo, se vigilará estrechamente al paciente.

Zidovudina
En un estudio realizado en primates, la administración simultánea del fármaco anti-VIH zidovudina (AZT) por vía intravenosa (i.v.) y de nimodipino, en bolus i.v., ocasionó un aumento significativo del área bajo la curva de concentración de la zidovudina, mientras que el volumen de distribución y el aclaramiento disminuyeron significativamente

Otras interacciones

Zumo de pomelo:
El zumo de pomelo inhibe la CYP 3A4. La administración de antagonistas del calcio de tipo dihidropiridínico más zumo de pomelo eleva las concentraciones plasmáticas y prolonga la acción del nimodipino 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 nimodipino (ver sección 4.2)..

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No se han efectuado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si se administra nimodipino durante el embarazo, se valorará la relación riesgo/beneficio, en función de la gravedad del cuadro clínico.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Lactancia

Se ha demostrado que el nimodipino y sus metabolitos se excretan en la leche materna a concentraciones del mismo orden de magnitud que las correspondientes a las concentraciones plasmáticas en humanos. Se aconseja la supresión de la lactancia durante el tratamiento.

Fertilidad

Los antagonistas del calcio se han asociado, en casos aislados de fecundación *in vitro*, a alteraciones bioquímicas reversibles de la cabeza de los espermatocitos, que pueden alterar la función espermatocítica. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en un tratamiento de corta duración.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento basadas en los ensayos clínicos con nimodipino en la indicación de la hemorragia subaracnoidea de origen aneurismático y clasificadas según las categorías de frecuencia de CIOMS III (estudios controlados con placebo; nimodipino N = 703; placebo N = 692; estudios no controlados: nimodipino N = 2496; status: 31 de agosto de 2005) se enumeran a continuación:

Clasificación de órganos del sistema	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muy raras ≤ 1/10.000	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica Erupción			
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea			
Trastornos cardiacos		Taquicardia	Bradicardia		
Trastornos vasculares		Hipotensión Vasodilatación			
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	Íleo		
Trastornos hepatobiliares			Aumento pasajero de las enzimas hepáticas		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					Hipoxia

Notificación de sospechas de reacciones adversas

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas del medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, Website: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Los síntomas previsibles 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.

En caso de sobredosis aguda, se interrumpirá inmediatamente el tratamiento con nimodipino. 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Bloqueantes de los canales de calcio, derivados de dihidropiridina. Código ATC: C08 CA06.

Nimodipino 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 el nimodipino. El nimodipino también posee propiedades neurofarmacológicas y psicofarmacológicas.

Las investigaciones realizadas en pacientes con alteraciones del flujo sanguíneo cerebral han demostrado que el nimodipino 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. El nimodipino 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 del nimodipino.

El nimodipino 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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El principio activo nimodipino administrado por vía oral se absorbe casi por completo. 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_{max}) son de 7,3-43,2 ng/ml en individuos de edad avanzada, alcanzándose éstas al cabo de 0,6 - 1,6 h (t_{max}). Dosis únicas de 30 mg y 60 mg en sujetos jóvenes provocan concentraciones plasmáticas máximas medias de 16 $\pm$ 8 ng/ml y 31 $\pm$ 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).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El 97 - 99 % del nimodipino se une a las proteínas plasmáticas. En experimentos animales, la radioactividad del [^{14}C]-nimodipino 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 el nimodipino 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., el nimodipino 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 nimodipino 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 del nimodipino 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 %.

5.3. 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 embrioletalidad. 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.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polivinilpirrolidona,
Polivinilpirrolidona insoluble,
Celulosa microcristalina,
Almidón de maíz,
Estearato de magnesio,
Hidroxipropilmetilcelulosa,
Macrogol 4000,
Dióxido de titanio (E 171),
Óxido de hierro amarillo (E 172).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Ninguna especial.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PP/aluminio
Envases con 30, 100 y 500 comprimidos recubiertos con película.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio STADA., S.L.
Frederic Mompou, 5
08960 Sant Just Desvern

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

62.504

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

22/04/1999

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2024

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios