



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

NIMODIPINO

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL, INTRAVENOSA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Bloqueadores selectivos de los canales de calcio con efectos principalmente vasculares. Derivados de dihidropiridina.

Código ATC: C08CA06.

3.1. Farmacodinamia

Nimodipino posee un efecto fundamentalmente antivasoconstrictor 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 nimodipino. También posee propiedades neurofarmacológicas y psicofarmacológicas.

Las investigaciones realizadas en pacientes con trastornos agudos de la perfusión cerebral han demostrado que nimodipino aumenta el flujo sanguíneo cerebral. Nimodipino disminuye significativamente la lesión neurológica isquémica en pacientes con vasoespasmo secundario a 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 nimodipino.

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 ha observado, en algunos ensayos clínicos controlados con placebo, una mejoría de esta sintomatología tras la administración de 90 mg al día.

3.2. Farmacocinética

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 ± 8 ng/mL y 31 ± 12 ng/mL, respectivamente. La concentración plasmática máxima y el área bajo la curva aumentan proporcionalmente hasta la dosis máxima estudiada (90 mg).

Del 97 - 99% de nimodipino se une a las proteínas plasmáticas. En experimentos animales, la radioactividad del [14C]-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 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 IV, nimodipino se puede detectar en el líquido cefalorraquídeo (LCR) a concentraciones de aproximadamente 0,5% de las concentraciones plasmáticas medidas. Esto corresponde, aproximadamente, a la concentración de la fracción libre en plasma.

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 vida media de nimodipino varía entre 1,1 y 1,7 h. La vida media 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%.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

En experimentos con animales, el nimodipino ejerció un efecto mayor sobre las arterias cerebrales que sobre las arterias de otras partes del organismo, por su gran lipofilia que le permite atravesar la barrera hematoencefálica.

En estudios de toxicidad aguda, después de la administración oral, sólo se observaron síntomas de intoxicación en ratones y ratas. Estos síntomas incluyeron: cianosis leve, disminución importante de la motilidad y respiración jadeante. Después de la administración intravenosa, estos signos de intoxicación se observaron en todas las especies estudiadas, añadiéndose además convulsiones tónico-clónicas.

Los estudios realizados sobre embriotoxicidad no muestran efectos teratógenos en los animales de estudio.

Un estudio realizado a lo largo de toda la vida con ratas que recibieron nimodipino a dosis de hasta 1800 ppm (aprox. 90 mg/kg/día) con la comida durante 2 años no proporcionó pruebas de un potencial oncogénico. De forma análoga, un estudio a largo



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

plazo en el cual se administraron a ratones 500 mg/kg/día por vía oral durante 21 meses, no proporcionó pruebas de que nimodipino tuviera un potencial oncogénico. Nimodipino ha sido objeto de estudios extensos de mutagenicidad. Los ensayos realizados para determinar la inducción de mutaciones génicas y cromosómicas no han proporcionado pruebas evidentes de efectos mutagénicos.

4. INDICACIONES

Vía Intravenosa

Profilaxis y tratamiento del déficit neurológico isquémico ocasionado por accidentes cerebrovasculares.

Vía oral

Tratamiento del vértigo.

Profilaxis y tratamiento del deterioro neurológico isquémico, producido por vasoespasmio cerebral, tras la hemorragia subaracnoidea (HSA), de origen aneurismático.

Tratamiento de la función cerebral alterada de ancianos con síntomas pronunciados, como pérdida de memoria, marcha, concentración y labilidad emocional.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Infusión Intravenosa

Dosis inicial

1 mg por hora durante 2 horas (5 mL de la infusión por hora); si no se observan descensos pronunciados de la tensión arterial se aumenta la dosis a 2 mg por hora (10 mL de la infusión por hora).

Vía oral

Tratamiento del vértigo

30 mg, vía oral cada 8 horas (forma de liberación convencional); 90 mg/día, vía oral en monodosis (forma de liberación prolongada).

Profilaxis y tratamiento del deterioro neurológico isquémico, producido por vasoespasmio cerebral, tras la hemorragia subaracnoidea (HSA), de origen aneurismático

90 mg - 360 mg/día vía oral en dosis fraccionadas cada 4 a 6 horas (forma de liberación convencional);

90 mg - 120 mg/día por vía oral en monodosis (forma de liberación prolongada).

Tratamiento de la función cerebral alterada en ancianos con síntomas pronunciados como pérdida de memoria, marcha y concentración, y labilidad emocional:

90 mg - 240 mg/día, vía oral en dosis fraccionadas cada 4 a 6 horas (forma de liberación convencional);

90 mg - 120 mg/día, vía oral en monodosis (forma de liberación prolongada)

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Modo de empleo o forma de administración

El tratamiento se inicia con la infusión intravenosa continua de 1 mg/h de nimodipino (5 mL de nimodipino solución para perfusión/h) durante 2 h (aprox. 15 µg/kg peso corporal/h). Si se tolera bien, y no se observan descensos pronunciados de la presión arterial, al cabo de 2 h se aumenta la dosis a 2 mg/h de nimodipino (= 10 mL de nimodipino solución para perfusión/h) (aprox. 30 µg/kg peso corporal/h). En pacientes con peso corporal inferior a 70 kg o presión arterial inestable, debería iniciarse el tratamiento con dosis de 0,5 mg/h de nimodipino (= 2,5 mL de nimodipino solución para perfusión/h), o menos si se considera necesario.

Nimodipino solución para perfusión, se administra en forma de infusión IV continua a través de un catéter central conectado a una bomba de infusión empleando una llave de 3 vías junto con solución de glucosa al 5%, cloruro sódico al 0,9%, ringer lactato, ringer lactato con magnesio, dextrano 40 o HAES poli(O-2-hidroxietil) almidón al 6% en una relación de aprox. 1:4 (nimodipino: co-infusión). También, el manitol, la albúmina o la sangre humana son adecuados para la infusión simultánea.

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 o jugo de toronja.

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

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: Trombocitopenia, anemia.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacción alérgica, exantema.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Cefalea, mareos, depresión, sudoración.

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Taquicardia, palpitaciones, insuficiencia cardiaca.

Raras: Bradicardia.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipotensión grave, especialmente cuando el valor inicial de la presión arterial es elevado, edema periférico.

Poco frecuentes: Hipotensión, vasodilatación, hematomas, vasoconstricción periférica e hipertensión arterial, trombosis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Diarrea, dispepsia, calambres abdominales.

Poco frecuentes: Náusea, vómitos, náuseas, hemorragia digestiva.

Raras: Ileo.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Hepatitis, ictericia.

Raras: Incremento de los valores de transaminasas, lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Dermatitis, erupciones exantemáticas, acné.

Poco frecuentes: Prurito, urticaria, petequias.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Calambres musculares.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Sofocos

Raras: Hiponatremia.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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 de nimodipino.

Fármacos que modifican al 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 de nimodipino debido a la inducción enzimática. Por lo cual, la eficacia de nimodipino puede verse significativamente reducida si se administra conjuntamente con la rifampicina. Por ello, el uso de nimodipino junto con rifampicina está contraindicado.

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 de nimodipino administrado por vía oral. Por esto, está contraindicado el uso simultáneo de nimodipino por vía oral y los antiepilépticos antes mencionados.

Si se coadminstran los siguientes inhibidores del sistema del citocromo P450 3A4, debe controlarse la presión arterial y, si fuera necesario, se adaptará la dosis de nimodipino.

Antibióticos macrólidos

Se sabe que algunos antibióticos macrólidos inhiben, el sistema del citocromo P450 3A4, por lo que no cabe descartar, la posibilidad de interacción. Los macrólidos como la eritromicina no deben asociarse a nimodipino. 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 el nimodipino y el ritonavir. Los Inhibidores de la proteasa de VIH, inhiben 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 inhibidores de la proteasa.

Antimicóticos azólicos

No se ha realizado ningún estudio de interacción formal para investigar la posibilidad de interacción entre nimodipino y el ketoconazol. Los antimicóticos azólicos inhiben, el sistema del citocromo P450 3A4 y se han notificado diversas interacciones con otros antagonistas del calcio de tipo dihidropiridínico. De tal manera, si se administran junto



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

con nimodipino por vía oral, no se puede descartar un incremento sustancial en la biodisponibilidad sistémica de nimodipino como consecuencia de un metabolismo de primer paso reducido.

Antidepresivo

Existe el riesgo de una posible interacción entre nimodipino y la nefazodona. Este antidepresivo es un potente inhibidor de la CYP 3A4. Por lo tanto, no cabe descartar un posible aumento de las concentraciones plasmáticas de nimodipino si se coadministra con la nefazodona.

La administración concomitante de nimodipino y fluoxetina elevó las concentraciones plasmáticas de nimodipino en un 50%. La exposición a la fluoxetina se redujo notablemente, mientras que no se modificaron las concentraciones del metabolito activo norfluoxetina.

Antagonista del calcio

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

Cimetidina

La administración simultánea del antagonista H₂ cimetidina puede elevar la concentración plasmática de nimodipino.

La administración simultánea del antiepiléptico ácido valpróico puede incrementar las concentraciones plasmáticas de nimodipino.

Otras interacciones

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

Efectos de nimodipino sobre otros fármacos

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, si es imprescindible la aplicación de una asociación terapéutica de esta tipo, se vigilará estrechamente al paciente.

En un estudio realizado en primates, la administración simultánea del fármaco anti-VIH zidovudina (AZT) por vía intravenosa (IV) y de nimodipino, en bolo IV, 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.

El jugo de toronja inhibe la CYP 3A4. La administración de antagonistas del calcio de tipo dihidropiridínico junto con jugo de toronja eleva las concentraciones plasmáticas y prolonga la acción de nimodipino debido a que reduce el metabolismo de primer paso o el aclaramiento. En consecuencia, puede acentuarse el efecto antihipertensivo. Cuando se ingiere jugo de toronja, el efecto se prolonga a veces hasta, al menos, 4 días después. Por lo tanto, se evitará la ingestión de toronja o jugo de toronja cuando se tome nimodipino.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

En pacientes con angina inestable o dentro de las primeras 4 semanas después de un infarto miocárdico agudo, el médico debe considerar el riesgo potencial (por ejemplo, reducción de la perfusión arterial coronaria e isquemia miocárdica) frente al beneficio (por ejemplo mejora de la perfusión cerebral).

En pacientes con insuficiencia hepática debe hacerse ajuste de la posología, en vista de que estos pacientes tienen aumentadas la biodisponibilidad de nimodipino.

Nimodipino es muy inestable a la luz, por lo que debe evitarse su exposición directa a la luz solar.

Durante la administración del producto puede observarse episodios de hipotensión arterial y taquicardia. Debe controlarse los niveles de transaminasas, fosfatasas alcalinas y gammaglutamil transferasa.

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 beneficio-riesgo positiva ni identificado el grupo de pacientes susceptibles de obtener un beneficio con el uso de nimodipino en esta indicación.

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.

En pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular < 20 mL/min) deberá evaluarse cuidadosamente la necesidad del tratamiento y se realizarán controles de la función renal a intervalos regulares.

8.2. Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos de riesgo para nimodipino. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal.

Debería prestarse atención en la prescripción a mujeres embarazadas. Si se administra nimodipino durante el embarazo, se valorará la relación beneficio-riesgo, en función de la gravedad del cuadro clínico. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche existencia, a menos que a criterio médico el balance beneficio-riesgo sea favorable.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8.3. Lactancia

Nimodipino se excreta en la leche materna, por lo que se aconseja la supresión de la lactancia durante el tratamiento. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Insuficiencia hepática.

Edema cerebral generalizado o aumento de la presión intracraneana.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

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

10.2. Tratamiento

En caso de sobredosificación 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.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

11.1. USO ORAL

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia, a menos que el médico lo indique. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

11.2. USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Usese sólo en pacientes hospitalizados.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Agosto de 2017