

Fórmula:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene: Nimodipina 120 mg. Excipientes: lactosa 55,5 mg, hidroxipropilmetilcelulosa K4 32,5 mg, celulosa microcristalina 28,6 mg, povidona K30 12,04 mg, talco 9,74 mg, estearato de magnesio 4,68 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E15 2,878 mg, polietilenglicol 6000 1,04 mg, sacarina sódica 0,14 mg, bióxido de titanio 2,87 mg, amarillo oca o laca aluminica 0,012 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

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

Insuficiencia cerebrovascular crónica, déficit neurológico isquémico, secuelas post-accidente cerebrovascular.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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 la 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.

FARMACOCINÉTICA

El principio activo nimodipina 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 a la dosis hasta la dosis máxima estudiada (90 mg).

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

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 hepáticas 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 %.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Hemorragia subaracnoidea: la dosis recomendada es de 120-240 mg por día (1-2 comprimidos de liberación prolongada por día) durante 21 días, administrados preferentemente una hora antes de las comidas o dos horas después. El tratamiento en estos casos debe comenzar dentro de las primeras 96 hs posteriores a la instalación del cuadro.

Insuficiencia cerebrovascular crónica, déficit neurológico isquémico, secuelas post-accidente cerebrovascular: 120 mg/día de nimodipina (1 comprimido de nimodipina de liberación prolongada por día), hasta por 1 año.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la nimodipina o a alguno de los excipientes.

No debe administrarse conjuntamente con rifampicina o con antiepilépticos como fenobarbital, fenitoína o carbamazepina ya que la eficacia de nimodipina puede verse significativamente reducida con el uso de estos medicamentos.

Insuficiencia hepática grave.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

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

A pesar de que el tratamiento con nimodipina 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.

Nimodipina no debe ser utilizado en pacientes con hemorragia subaracnoidea de origen traumático al no haberse establecido una relación riesgo/beneficio positivo ni identificado el grupo de pacientes susceptibles de obtener un beneficio con el uso de Nimodipina 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 cardíaca evolucionada o problemas en la conducción intracardiaca.

Nimodipina 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 de la nimodipina.

Los fármacos que son inhibidores conocidos del sistema del citocromo P450 3A4 y que, en consecuencia, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la nimodipina son:

Antibióticos (p. ej., eritromicina, quinupristina, dalfopristina), inhibidores de la proteasa de VIH (p. ej., ritonavir), antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol), antidepresivos (p. ej., nefazodona y fluoxetina), cimetidina y ácido valproico.

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Fármacos que modifican la nimodipina:

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 la 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:

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 del citocromo P450 3A4

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 (p. ej., eritromicina)

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 el CYP3A4.

Inhibidores de la proteasa de VIH (p. ej., ritonavir)

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 (p. ej., ketoconazol)

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 la 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 nifedipina muestra que la coadministración de quinupristina/dalfopristina puede incrementar las concentraciones plasmáticas de la nimodipina.

Cimetidina

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

Ácido valproico

La administración simultánea del antiepiléptico ácido valproico puede incrementar las concentraciones plasmáticas de la nimodipina.

Otras interacciones:

Nortriptilina

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

Efectos de la nimodipina sobre otros fármacos:

Fármacos antihipertensivos

La nimodipina 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 nimodipina, 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.

Interacciones con alimentos y bebidas

Jugo de pomelo:

El jugo 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 la nimodipina debido a que reduce el metabolismo de primer paso o el aclaramiento. En consecuencia, puede acentuarse el efecto antihipertensivo. Cuando se ingiere jugo de pomelo, el efecto se prolonga a veces hasta al menos 4 días después. Por lo tanto, se evitará la ingestión de pomelo o jugo de pomelo cuando se tome nimodipina.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

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

Lactancia

Se ha demostrado que la nimodipina 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 espermatozoides, que pueden alterar la función espermatozoica. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en un tratamiento de corta duración.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Uso en Pediatría

La seguridad y eficacia no ha sido establecida en niños.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas al medicamento basadas en los ensayos clínicos con nimodipina en la indicación de la hemorragia subaracnoidea de origen aneurismático y clasificadas según las categorías de frecuencia de CIOMS III (estudios controlados con placebo; nimodipina N = 703; placebo N = 692; estudios no controlados: nimodipina 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
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia		
Trastorno del sistema inmunológico		Reacción alérgica Erupción		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea		
Trastornos cardíacos		Taquicardia	Bradicardia	
Trastornos vasculares		Hipotensión Vasodilatación		
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	Íleo	
Trastornos hepatobiliares			Aumento pasajero de las enzimas hepáticas	

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.



PRESENTACIÓN

Envases con 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Fecha de última revisión: Noviembre de 2019.

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar en su envase original, en lugar fresco y seco, preferentemente entre 15 °C y 30 °C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION.

Certificado N ° 39.970

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

