



FICHA TÉCNICA

Nimodipino Remontal comp_iny FT 01 abr04.doc

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NIMODIPINO REMONTAL

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

NIMODIPINO REMONTAL Inyectable:

Un frasco de 50 ml contiene: nimodipino (D.C.I.), 10 mg.

NIMODIPINO REMONTAL Comprimidos con cubierta pelicular:

Un comprimido con cubierta pelicular contiene: nimodipino (D.C.I.), 30 mg.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión intravenosa.

Comprimidos con cubierta pelicular.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención del deterioro neurológico ocasionado por vasoespasmio cerebral secundario a hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurisma o de origen traumático.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

El tratamiento se inicia con la administración intravenosa de nimodipino seguida de su administración oral, tal y como se especifica a continuación:

El tratamiento se inicia con la infusión intravenosa continua de 1 mg/h, de nimodipino perfusión (= 5 ml NIMODIPINO REMONTAL Inyectable/h, durante 2 horas) (aproximadamente 15 µg/kg/h).

Si se tolera bien, y no se observan descensos pronunciados de la presión arterial, al cabo de 2 horas se aumenta la dosis a 2 mg/h de nimodipino (= 10 ml NIMODIPINO REMONTAL Inyectable/h) (aproximadamente 30 µg/kg/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 REMONTAL Inyectable/h), o menos si se considera necesario.

En la prevención del deterioro neurológico secundario a hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurisma, el procedimiento recomendado es administrar NIMODIPINO REMONTAL Inyectable durante 5-14 días, seguido de una administración de 2 comprimidos de 30 mg, 6 veces al día (6 x 60 mg de nimodipino) durante otros 7 días aproximadamente.

En la prevención del deterioro neurológico secundario a hemorragia subaracnoidea de origen traumático, el tratamiento debe administrarse lo antes posible después de establecer el diagnóstico, en general al efectuar una TC craneal en el momento del ingreso, dentro de las primeras 24 horas después del traumatismo y durante 7-10 días.

Al finalizar la terapia de infusión, se recomienda continuar con la administración oral de 60 mg (2 x 30 mg), en forma de comprimidos orales, cada cuatro horas durante 11-14 días, hasta un total de 21 días de tratamiento.

En pacientes que desarrollen reacciones adversas, si es necesario, se reducirá la dosis o se interrumpirá el tratamiento. Una función hepática alterada, puede 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.

NIMODIPINO REMONTAL no se administrará a pacientes con insuficiencia hepática grave (p. ej., cirrosis hepática).

En pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular < 20 ml/min) deberá



evaluarse cuidadosamente la necesidad del tratamiento y se realizarán exploraciones de seguimiento de la función renal a intervalos regulares.

Forma de administración

NIMODIPINO REMONTAL Inyectable:

Infusión intravenosa continua:

NIMODIPINO REMONTAL Inyectable se administra en forma de infusión IV continua a través de una catéter central conectado a una bomba de infusión empleando una llave de tres 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 aproximada 1:4 (**NIMODIPINO REMONTAL**: Co-infusión).

El manitol, la albúmina o la sangre humana son adecuados para la infusión simultánea.

NIMODIPINO REMONTAL Inyectable no se añadirá a una bolsa o frasco de infusión y no se mezclará con otros medicamentos (ver Incompatibilidades). La llave de tres vías se utilizará para conectar el equipo de polietileno de **NIMODIPINO REMONTAL** con el tubo de la co-infusión y el catéter central. Se continuará la administración de **NIMODIPINO REMONTAL** durante la anestesia, cirugía y angiografía cerebral.

En los pacientes en los cuales la administración de un volumen adicional de fluidos no fuera recomendable o pudiera estar contraindicado, se puede utilizar el preparado directamente a través de un catéter central, sin utilizar una co-infusión.

Instilación intracisternal (sólo en hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurisma):

Durante la cirugía, se puede instilar en las cisternas una solución diluida recién preparada de **NIMODIPINO REMONTAL** (1 ml de **NIMODIPINO REMONTAL** Inyectable y 19 ml de solución Ringer) calentada a temperatura de la sangre. Esta solución diluida de **NIMODIPINO REMONTAL** se utilizará inmediatamente después de su preparación.

NIMODIPINO REMONTAL Comprimidos con cubierta pelicular:

En general, los comprimidos se ingerirán sin masticar con un poco de líquido, fuera de las comidas. La dosis diaria se repartirá de forma equitativa y se administrará a intervalos iguales a lo largo del día.

En la prevención del deterioro neurológico secundario a hemorragia subaracnoidea el intervalo entre dosis sucesivas debe ser de 4 horas (y nunca inferior a 4 horas).

Duración del tratamiento:

El tratamiento intravenoso de la hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurisma, debe iniciarse cuanto antes y como máximo 4 días después de la hemorragia y se continuará durante el período de máximo riesgo de aparición de vasoespasmo, es decir, durante un período de entre 5-14 días después de la hemorragia subaracnoidea.

Si durante la administración de **NIMODIPINO REMONTAL**, el origen de la hemorragia es tratado quirúrgicamente, se continuará el tratamiento IV con **NIMODIPINO REMONTAL** en el período postoperatorio durante al menos 5 días.

Después de finalizar la infusión, se recomienda continuar con la administración oral de nimodipino durante 7 días aproximadamente.

El tratamiento intravenoso de la hemorragia subaracnoidea de origen traumático debe iniciarse como máximo 24 horas después del trauma, inmediatamente después de que se haya diagnosticado sangre en el espacio subaracnoideo, y continuar durante 7-10 días.

Después de finalizar la infusión, se recomienda continuar con la administración de nimodipino oral a intervalos de 4 horas durante otros 11-14 días hasta una duración total del tratamiento (IV + oral) de 21 días.

4.3 **Contraindicaciones**

La administración crónica previa de los fármacos antiepilépticos fenobarbital, fenitoína o carbamazepina disminuye notablemente la biodisponibilidad del nimodipino administrado por vía oral. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de nimodipino oral y estos antiepilépticos. No se administrará en pacientes afectados de cirrosis hepática.

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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

NIMODIPINO REMONTAL Inyectable:

A pesar de que el tratamiento con NIMODIPINO REMONTAL 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 REMONTAL Comprimidos con cubierta pelicular:

En casos de insuficiencia hepática, renal grave (tasa de filtración glomerular < 20 ml/min) y/o deterioro grave de la función cardiovascular, se evaluará cuidadosamente la necesidad de administrar NIMODIPINO REMONTAL y se realizarán exploraciones de seguimiento a intervalos regulares.

Advertencias sobre excipientes:

NIMODIPINO REMONTAL Inyectable contiene un 26% de etanol en volumen final. Cada 5 ml de solución para infusión contiene 1,05 g de etanol. **PRECAUCIÓN:** no debe administrarse a niños, embarazadas y pacientes con enfermedad hepática, epilepsia, alcoholismo o daños o lesiones cerebrales. Puede modificar o potenciar el efecto de otros medicamentos. Puede disminuir la capacidad de reacción por lo que se aconseja precaución al conducir y manejar maquinaria peligrosa.

NIMODIPINO REMONTAL Comprimidos con cubierta pelicular por contener aceite de ricino hidrogenado polioxietileno como excipiente, puede producir náuseas, vómitos, cólico y, a altas dosis, purgación severa. No administrar en caso de obstrucción intestinal.

4.5 **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La administración simultánea del antagonista de los receptores H₂ cimetidina o del anticonvulsivante ácido valproico aumenta la concentración máxima plasmática y la biodisponibilidad de nimodipino. Se carece de experiencia sobre el uso concomitante de NIMODIPINO REMONTAL con neurolépticos o antidepresivos. Para las interacciones potenciales con los antiepilépticos fenobarbital, fenitoína o carbamazepina véase Contraindicaciones.

En pacientes que toman fármacos antihipertensivos, NIMODIPINO REMONTAL puede potenciar el efecto antihipertensivo de la medicación concomitante.

En un estudio realizado con primates, la administración simultánea del medicamento anti-HIV, zidovudina (AZT) IV, y un bolus de nimodipino IV resultó en un aumento de la AUC de zidovudina, mientras que el volumen de distribución y el aclaramiento se redujeron significativamente.

NIMODIPINO REMONTAL Inyectable:

Si es posible se evitarán combinaciones con otros antagonistas del calcio (p. ej., nifedipino, diltiazem o verapamilo) o con la α -metildopa. Sin embargo, si es imprescindible administrar una combinación de este tipo, se monitorizará, especialmente la presión arterial del paciente.

Si se administran simultáneamente medicamentos potencialmente nefrotóxicos (p. ej., aminoglucósidos, cefalosporinas, furosemida), se puede producir un deterioro de la función renal. En estos casos, se monitorizará cuidadosamente la función renal y si se observa un deterioro de la misma se considerará la suspensión del tratamiento.



La administración intravenosa simultánea de β -bloqueadores puede provocar una disminución adicional de la presión arterial y una potenciación mutua de la acción inótropa negativa, que podría conducir a una descompensación de una insuficiencia cardíaca previa.

Dado que NIMODIPINO REMONTAL Inyectable contiene un porcentaje en volumen de alcohol del 26% (210 mg/ml) se debe prestar atención a posibles interacciones con fármacos incompatibles con el alcohol.

NIMODIPINO REMONTAL Comprimidos con cubierta pelicular:

Se evitará la administración intravenosa simultánea de β -bloqueadores y NIMODIPINO REMONTAL, ya que esto podría producir una disminución marcada de la presión arterial.

Por la experiencia obtenida con el antagonista del calcio nifedipino, cabe esperar que la rifampicina, a consecuencia de la inducción enzimática, acelere el metabolismo de NIMODIPINO REMONTAL Comprimidos. Por lo tanto, la eficacia de NIMODIPINO REMONTAL Comprimidos podría verse reducida si se administra simultáneamente con rifampicina.

El zumo de pomelo inhibe el metabolismo oxidativo de las dihidropiridinas lo cual podría resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas del nimodipino. Por ello no se recomienda la ingesta concomitante de zumo de pomelo y nimodipino.

4.6 Embarazo y lactancia

NIMODIPINO REMONTAL Inyectable:

No se dispone de estudios sobre la toxicidad en la reproducción después de la administración parenteral de NIMODIPINO REMONTAL Inyectable. Si es necesario administrar NIMODIPINO REMONTAL Inyectable durante el embarazo, se sopesarán cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales en función de la gravedad del cuadro clínico.

NIMODIPINO REMONTAL Comprimidos con cubierta pelicular:

Conforme a las directrices generales sobre el uso de medicamentos, NIMODIPINO REMONTAL Comprimidos sólo se utilizará durante el embarazo en caso de indicación estricta.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

La posible aparición de mareo podría afectar la capacidad para conducir vehículos y manejar máquinas. En caso de utilizar NIMODIPINO REMONTAL Inyectable, este efecto generalmente carecerá de importancia.

4.8 Reacciones adversas

Se han observado las siguientes reacciones adversas:

Efectos sobre el tracto gastrointestinal: náuseas y molestias gastrointestinales. En casos aislados íleo.

En la prevención del deterioro neurológico ocasionado por vasoespasmo cerebral secundario a hemorragia subaracnoidea.

Efectos sobre el sistema nervioso: vértigo y cefaleas.

En pacientes con síntomas de deterioro mental relacionado con la edad: sensación de debilidad; en algunos pacientes pueden aparecer síntomas de hiperactivación del SNC, como insomnio, agitación motora, excitación y sudoración y, en algún caso, comportamiento agresivo. En casos aislados: puede aparecer hipercinesia y estado de ánimo depresivo.

Efectos sobre el sistema cardiovascular: una disminución marcada de la presión arterial, sobre todo cuando los valores iniciales son elevados, enrojecimiento de la piel, sudoración, sensación de calor, disminución de la frecuencia cardíaca (bradicardia) o más raramente un aumento de la misma (taquicardia).

Efectos sobre la sangre y los componentes sanguíneos: excepcionalmente trombopenia.

Otros efectos secundarios: en pacientes con síntomas de deterioro mental relacionado con la edad, edema periférico.

Sólo para NIMODIPINO REMONTAL Inyectable:



Elevación de las transaminasas, fosfatasa alcalina y gamma-glutamilttransferasa (γ -GT), deterioro de la función renal con un aumento de la urea y/o creatinina séricas.

Extrasístoles.

Reacciones locales: flebitis (con la infusión de NIMODIPINO REMONTAL Inyectable no diluida) en venas periféricas).

4.9 Sobredosificación

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.

En caso de sobredosificación aguda, se interrumpirá inmediatamente el tratamiento con NIMODIPINO REMONTAL. 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 será sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

El nimodipino, es un antagonista del calcio perteneciente al grupo de las 1,4-dihidropiridinas. Los procesos contráctiles de las células musculares lisas dependen de los iones calcio que penetran en estas células durante la despolarización como corrientes iónicas transmembranales lentas. El nimodipino inhibe el transporte de iones calcio a estas células y, por lo tanto, inhibe las contracciones del músculo liso vascular. 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 el nimodipino. El nimodipino también posee propiedades neurofarmacológicas y psicofarmacológicas.

Las investigaciones realizadas en pacientes con trastornos agudos de la perfusión cerebral han demostrado que el nimodipino aumenta el flujo sanguíneo cerebral. En general, el aumento de la perfusión es mayor en las regiones cerebrales hipoperfundidas que en las regiones sanas, sin provocar fenómenos de robo. El 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 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

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 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).

Con infusiones continuas de 0,03 mg/kg/h, se alcanzan concentraciones plasmáticas medias en estado de equilibrio de 17,6-26,6 ng/ml. Después de inyecciones intravenosas en bolo, las concentraciones plasmáticas de nimodipino disminuyen de forma bifásica con semividas de 5-10 min y aprox. 60 min. Se calcula que, para la administración IV, el volumen de distribución (V_D , modelo bicompartimental) es de 0,9-1,6 l/kg peso corporal. El aclaramiento total (sistémico) es de 0,6-1,9 l/h/kg.

El 97-99% del nimodipino se une a las proteínas plasmáticas. En experimentos animales, la radiactividad 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 IV, el 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.

El nimodipino se elimina, 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 del nimodipino varía entre 1,1 y 1,7 horas. La semivida final de 5-10 horas carece de importancia para establecer el intervalo entre dosis indicado en el prospecto.

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

Propiedades farmacológicas

En experimentos 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, se han detectado concentraciones elevadas de nimodipino, de hasta 12,5 ng/ml, en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con hemorragia subaracnoidea (HSA) tratados con nimodipino.

El bloqueo selectivo de los canales de Ca^{2+} de las neuronas de determinadas áreas cerebrales, como el hipocampo y la corteza, puede explicar posiblemente el efecto positivo del nimodipino sobre los déficits de aprendizaje y memoria observados en varios modelos animales. El mismo mecanismo farmacológico subyace probablemente al efecto estimulante del flujo sanguíneo y antivasoconstrictor cerebral del nimodipino observado en animales y en el hombre.

Propiedades toxicológicas

Toxicidad aguda:

La diferencia entre los valores de DL_{50} después de la administración oral e intravenosa, en distintas especies de roedores y en perros, indica que después de la administración oral de dosis elevadas, en



forma de suspensión, la absorción del principio activo es incompleta o retrasada. 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.

Tolerabilidad subaguda (IV):

Se administró nimodipino por vía IV durante un período de 3 semanas a dosis de 0,06; 0,2 y 0,6 mg/kg a dos grupos de ratas Wistar (10 machos y 10 hembras). La sustancia se emulsionó en una solución de cremofor al 10% y se inyectó al caudal venoso. Todos los animales sobrevivieron el período de tratamiento sin síntomas clínicos. Las pruebas hematológicas y análisis de orina no indicaron ningún efecto tóxico del nimodipino a dichas dosis. Las autopsias realizadas en los animales de experimentación después del final del tratamiento mostraron que los riñones de las ratas macho pesaban significativamente más.

Sin embargo, ni el examen histopatológico de los riñones ni el de otros sistemas orgánicos revelaron hallazgos patológicos. La tolerabilidad local a nivel de los lugares de inyección también fue buena. Ignorando las diferencias entre los sexos, se puede afirmar que en todos los casos, se toleraron sin efectos tóxicos dosis de hasta 0,2 mg/kg administradas por vía intravenosa una vez al día durante un período de 3 semanas.

Se investigaron las tolerabilidades sistémicas y locales en un estudio de toxicidad de 4 semanas de duración con administración intravenosa a perros a dosis de 0,02; 0,06 y 0,2 mg/kg en una mezcla de etanol y polietilenglicol 400. Las pruebas clínicas y analíticas así como los exámenes macroscópicos e histopatológicos no revelaron ningún daño causado por la sustancia.

En otro estudio, se administraron 150 µg de nimodipino/kg/h, en forma de goteo intravenoso durante 8 horas al día 7 veces por semana durante un período total de 4 semanas a perros beagle (2 machos y 2 hembras). La sustancia se disolvió en la mezcla de disolventes anteriormente indicada como alternativa a la solución Ringer; los animales control recibieron infusiones de las cantidades correspondientes de la mezcla de disolventes sola. El nimodipino se toleró sin desarrollo de síntomas clínicos. En un segundo estudio subagudo realizado en perros, se administró una dosis de 1,2 mg/kg/día mediante infusión IV durante 8 horas al día (1,5 ml/kg/h) durante 4 semanas, que provocó disminuciones de la presión arterial y un aumento de la frecuencia cardíaca 1 hora después de la infusión. Las pruebas hematológicas y bioquímicas así como los análisis de orina no indicaron ningún tipo de alteraciones provocadas por la sustancia de prueba. Los exámenes macroscópicos e histopatológicos tampoco proporcionaron hallazgos patológicos.

Tolerabilidad subcrónica (oral):

En perros, la administración oral de 10 mg/kg dos veces por semana, durante 13 semanas, provocó una disminución del peso corporal, disminución del hematocrito, hemoglobina y hematíes, aumento de la frecuencia cardíaca y alteración de la presión arterial.

Tolerabilidad crónica:

Se trataron ratas con nimodipino mezclado con la comida, en dosis diarias de hasta aproximadamente 90 mg/kg/día durante 2 años. Dosis de hasta 15 mg/kg/día fueron toleradas por los machos y las hembras sin producir ningún daño manifiesto. No se apreciaron indicios de efectos oncogénicos de la sustancia. Las mismas dosis de nimodipino fueron administradas a ratones como un aditivo al alimento durante 21 meses. Este estudio tampoco proporcionó pruebas de actividad tumorigéna.

En un estudio de un año de duración realizado en perros, se investigó la tolerabilidad sistémica. Dosis de hasta 2,5 mg/kg demostraron ser inocuas, mientras que 6,25 mg/kg provocaron cambios electrocardiográficos debido a alteraciones de la perfusión miocárdica. Sin embargo, a esta dosis no se hallaron alteraciones histopatológicas a nivel del corazón.

Toxicología de la reproducción:

Estudio de fertilidad en ratas.

La fertilidad de las ratas macho y hembra y de las generaciones posteriores no se alteró a dosis de

hasta 30 mg/kg/día.

Estudios de embriotoxicidad.

La administración de 10 mg/kg/día a ratas gestantes durante la embriogénesis no mostró efectos nocivos. Dosis de 30 mg/kg/día y mayores inhibieron el crecimiento, provocando una disminución del peso fetal y a 100 mg/kg/día un incremento del número de embriones muertos in útero. No se observaron efectos teratógenos.

Estudios de embriotoxicidad realizados en conejos con dosis de hasta 10 mg/kg/día por vía oral no proporcionaron indicios de otros efectos teratógenos u otros efectos embriotóxicos.

Desarrollo perinatal y postnatal.

Se realizaron estudios en ratas con dosis de hasta 30 mg/kg/día. En un estudio, se observó un aumento de la mortalidad perinatal y postnatal y un retraso del desarrollo físico con dosis de 10 mg/kg/día y más. No se logró confirmar estos hallazgos en estudios posteriores.

Estudios especiales de tolerabilidad:

Estudios de carcinogenicidad.

Un estudio realizado a lo largo de toda la vida con ratas que recibieron nimodipino a dosis de hasta 1.800 ppm (aproximadamente 90 mg/kg/día) con la comida durante 2 años no proporcionó pruebas de un potencial oncogénico. De forma análoga, un estudio a largo plazo en el cual se administraron a ratones 500 mg/kg/día por vía oral durante 21 meses, no proporcionó pruebas de que el nimodipino tuviera un potencial oncogénico.

Estudio de mutagenicidad.

El 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Relación de excipientes

NIMODIPINO REMONTAL Inyectable contiene: etanol al 96% (10,5 g/50 ml), macrogol 400, citrato de sodio, ácido cítrico monohidrato, agua para inyectables.

NIMODIPINO REMONTAL Comprimidos con cubierta pelicular contiene: celulosa microcristalina, almidón de maíz, crospovidona, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno, povidona, sílice coloidal hidratada, estearato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio (E-171) y macrogol 400.

6.2 Incompatibilidades

NIMODIPINO REMONTAL Inyectable no se añadirá a una bolsa o frasco de infusión y no se mezclará con otros medicamentos.

Dado que NIMODIPINO REMONTAL Inyectable contiene un porcentaje en volumen de alcohol del 26% (210 mg/ml), se debe prestar atención a posibles interacciones con fármacos incompatibles con el alcohol.

El principio activo de NIMODIPINO REMONTAL Inyectable es absorbido por el cloruro de polivinilo (PVC), por lo que sólo se pueden utilizar tubos de infusión de polietileno (PE).

Ver también el apartado de Instrucciones de uso y manipulación.

6.3 Periodo de validez

Bajo condiciones de almacenamientos normales:

NIMODIPINO REMONTAL Inyectable es estable durante 2 años.

NIMODIPINO REMONTAL Comprimidos con cubierta pelicular es estable durante 2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

NIMODIPINO REMONTAL Inyectable:

Proteger de la luz solar directa, si se extrae el frasco de su envase.

NIMODIPINO REMONTAL Comprimidos con cubierta pelicular:

Manteniendo los comprimidos en su envase original, no precisa condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

NIMODIPINO REMONTAL Inyectable:

Frascos de vidrio topacio tipo II de 50 ml, con tapón de clorobutilo de color gris y cápsula de aluminio flip-off con arandela de plástico incolora.

NIMODIPINO REMONTAL Comprimidos con cubierta pelicular:

Blister de PA/Al/PVC sellado con una lámina de aluminio. Envases con 30 y 100 comprimidos.

6.6 Instrucciones de uso/manipulación

NIMODIPINO REMONTAL Inyectable:

El principio activo de NIMODIPINO REMONTAL Inyectable es ligeramente fotosensible, por lo que se evitará su uso bajo luz solar directa. Si durante la infusión no se puede evitar la exposición directa a la luz solar, se utilizarán tubos de conexión y jeringas de vidrio rojo, amarillo, marrón o negro o se protegerán la bomba de infusión y los tubos con envolturas opacas. Sin embargo, no es necesario tomar medidas de protección especiales durante un período de hasta 10 horas si NIMODIPINO REMONTAL se administra con luz diurna difusa o luz artificial.

6.7 Nombre o razón social y domicilio permanente o sede social del titular de la autorización de comercialización

QUALIGEN, S.L.

Avda. Barcelona, 69

08970 - SANT JOAN DESPÍ (Barcelona)

7. NÚMERO DE REGISTRO DE LA ESPECIALIDAD

NIMODIPINO REMONTAL Comprimidos con cubierta pelicular

Nº Registro: 58.644.

NIMODIPINO REMONTAL Inyectable

Nº Registro: 58.643.

8. FECHA DE REVISIÓN DE LA FICHA TÉCNICA

Mayo 2004

Nimodipino Remontal comp_iny FT 01 abr04.doc