

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nimotop 30 mg comprimido revestido

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 comprimido revestido contém 30 mg de nimodipina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

1. Após prévia perfusão de Nimotop - solução para perfusão para:

Profilaxia e tratamento de déficits neurológicos isquémicos devidos a vasospasmo cerebral após hemorragia subaracnoideia de origem aneurismática.

2. Tratamento das alterações cerebro-orgânicas funcionais resultantes do envelhecimento, caracterizadas por sintomas acentuados como perturbações da memória, redução da capacidade mental e da concentração e labilidade emocional.

Antes de ser iniciado o tratamento com Nimotop, deve-se determinar com rigor que os sintomas não são causados por uma doença subjacente, requerendo tratamento específico.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

1. Profilaxia e tratamento de défices neurológicos isquémicos devidos a vasospasmo cerebral após hemorragia subaracnoideia de origem aneurismática.

Após conclusão do tratamento parentérico, recomenda-se a continuação da administração de nimodipina por via oral durante 7 dias, 6 x 2 comprimidos revestidos de nimodipina de 4 em 4 horas (60 mg de nimodipina x 6 vezes ao dia, com intervalo de 4 horas).

Em doentes que desenvolvam reações adversas, a dose deverá, se necessário, ser reduzida ou o tratamento interrompido. A existência de alterações graves da função hepática, em particular cirrose hepática, pode resultar num aumento da biodisponibilidade da nimodipina devido a uma menor capacidade de primeira-

passagem e a uma menor depuração metabólica. Tanto os efeitos terapêuticos como os efeitos secundários (ex. redução da pressão arterial) podem ser mais acentuados nestes doentes. Em tais casos a dose deverá ser reduzida ou, se necessário, deve-se considerar a interrupção do tratamento.

2. Nas alterações cerebro-orgânicas funcionais resultantes do envelhecimento
Exceto prescrição em contrário, a dose diária recomendada é de 3 x 1 comprimido revestido de Nimotop (3 x 30 mg de nimodipina).

Em doentes com insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular < 20 ml/min.) deverá ser criteriosamente avaliada a necessidade de tratamento, recomendando-se controlos regulares.

Se a administração de Nimotop se prolongar por vários meses, deve-se confirmar se ainda se mantém a indicação para tratamento com este medicamento.

A existência de alterações graves da função hepática, particularmente cirrose hepática, pode resultar num aumento da biodisponibilidade da nimodipina devido a uma menor capacidade de primeira-passagem e a uma menor depuração metabólica. Assim, a nimodipina não deve ser administrada a doentes com insuficiência hepática grave (ex.: cirrose hepática).

Populações especiais

A eficácia e segurança da nimodipina em doentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas.

Modo de administração

Em administração concomitante com inibidores ou indutores do CYP 3A4 poderão ser necessários ajustes de dose (ver secção 4.5).

Os comprimidos revestidos de Nimotop devem ser ingeridos inteiros, com um pouco de líquido, independentemente do horário das refeições. O sumo de toranja deve ser evitado (ver secção 4.5).

O intervalo entre as 2 administrações sucessivas não deverá ser inferior a 4 horas.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à nimodipina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

O uso concomitante de nimodipina e rifampicina está contraindicado dado que a eficácia da nimodipina pode ser significativamente reduzida quando administrada em combinação com rifampicina (ver secção 4.5).

O uso concomitante de nimodipina oral e dos antiepiléticos fenobarbital, fenitoína ou carbamazepina está contraindicado dado que a eficácia da nimodipina pode ser significativamente reduzida (ver secção 4.5).

Na indicação - tratamento das alterações cerebro-orgânicas funcionais resultantes do envelhecimento:

A existência de alterações graves da função hepática, particularmente cirrose hepática, pode resultar num aumento da biodisponibilidade da nimodipina devido a uma menor capacidade de primeira-passagem e a uma menor depuração metabólica. Assim, a nimodipina não deve ser administrada a doentes com insuficiência hepática grave (ex.: cirrose hepática).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Profilaxia e tratamento de défices neurológicos isquémicos devidos a vasospasmo cerebral após hemorragia subaracnoideia de origem aneurismática:

Embora não se tenha comprovado que a terapêutica com nimodipina possa estar associada a aumentos da pressão intracraniana, recomenda-se um controlo rigoroso nestes casos ou quando se verifique um aumento do teor hídrico do tecido cerebral (edema cerebral generalizado).

Na indicação - tratamento das alterações cerebro-orgânicas funcionais resultantes do envelhecimento:

A administração de Nimotop a doentes de idade muito avançada e afetados por patologias diversas, a doentes com insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular < 20 ml/min) ou a doentes com perturbações graves do foro cardiovascular, deverá ser rigorosamente equacionada e acompanhada de controlos regulares.

Profilaxia e tratamento de défices neurológicos isquémicos devidos a vasospasmo cerebral após hemorragia subaracnoideia de origem aneurismática e tratamento das alterações cerebro-orgânicas funcionais resultantes do envelhecimento:

Recomenda-se precaução em doentes hipotensos (pressão sistólica inferior a 100 mmHg).

Em doentes com angina instável ou nas primeiras 4 semanas após um enfarte agudo do miocárdio, os médicos devem considerar o potencial risco (ex.: perfusão reduzida da artéria coronária e isquémica do miocárdio) versus o benefício (ex.: aumento da perfusão no cérebro).

A nimodipina é metabolizada via sistema do citocromo P450 3A4. Fármacos conhecidos como sendo inibidores ou indutores deste sistema enzimático podem, por isso, alterar o efeito de primeira-passagem ou a depuração da nimodipina (ver secções 4.5 e 4.2).

São conhecidos fármacos inibidores do sistema do citocromo P450 3A4 podendo, por isso, levar a um aumento das concentrações plasmáticas da nimodipina, como por ex.:

- antibióticos macrólidos (ex.: eritromicina),
- inibidores da proteinase anti-VIH (ex.: ritonavir),
- antifúngicos azólicos (ex.: cetoconazol),
- antidepressivos nefazodona e fluoxetina,
- quinupristina/dalfopristina,
- cimetidina,
- ácido valpróico.

Em caso de coadministração com estes fármacos, a pressão sanguínea deve ser monitorizada e, se necessário, deve-se considerar a redução da dose de nimodipina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Fármacos que afetam a nimodipina:

A nimodipina é metabolizada pelo sistema do citocromo P450, localizado na mucosa intestinal e no fígado. Fármacos que se sabe inibir ou induzir este sistema enzimático podem alterar o metabolismo de primeira-passagem hepática (após administração oral) ou a taxa de depuração da nimodipina (ver secção 4.2).

A extensão e duração das interações devem ser tidas em conta quando se administra nimodipina em conjunto com os seguintes fármacos:

Rifampicina

Da experiência com outros bloqueadores da entrada do cálcio é esperado que a rifampicina acelere o metabolismo da nimodipina devido a indução enzimática. Assim, a eficácia da nimodipina pode ser significativamente reduzida quando administrada concomitantemente com rifampicina (ver secção 4.3).

Fármacos antiepiléticos indutores do sistema do citocromo P450 3A4, tais como o fenobarbital, a fenitoína e a carbamazepina:

A administração crónica prévia dos antiepiléticos fenobarbital, fenitoína ou carbamazepina reduz acentuadamente a biodisponibilidade da nimodipina administrada oralmente. Assim, o uso concomitante de nimodipina oral e estes fármacos antiepiléticos está contra-indicado (ver secção 4.3).

Em coadministração com os seguintes inibidores do sistema do citocromo P450 3A4, a pressão sanguínea deve ser monitorizada e, se necessário, deve-se considerar um ajuste na dose de nimodipina (ver secção 4.2).

Antibióticos macrólidos (ex.: eritromicina)

Não foram realizados estudos de interações entre a nimodipina e antibióticos macrólidos. Alguns antibióticos macrólidos são conhecidos inibidores do sistema do citocromo P450 3A4 e a possibilidade de interações medicamentosas não pode ser excluída. Assim, antibióticos macrólidos não devem ser usados em combinação com nimodipina (ver secção 4.4).

A azitromicina, apesar de estruturalmente relacionada com a classe de antibióticos macrólidos não inibe o CYP3A4.

Inibidores da protease anti-VIH (ex.: ritonavir)

Não foram realizados estudos formais de investigação de potenciais interações entre a nimodipina e inibidores da protease anti-VIH. Fármacos desta classe têm sido notificados como sendo potentes inibidores do sistema do citocromo P450 3A4. Assim, não se pode excluir o potencial para um aumento acentuado e clinicamente relevante das concentrações plasmáticas de nimodipina em coadministração com estes inibidores da protease (ver secção 4.4).

Antifúngicos azólicos (ex.: cetoconazol)

Não foi realizado um estudo formal de investigação de potenciais interações entre a nimodipina e o cetoconazol. Os antifúngicos azólicos são conhecidos inibidores do sistema do citocromo P450 3A4, e têm sido notificadas várias interações para outros bloqueadores da entrada do cálcio. Assim, quando administrados em conjunto com nimodipina oral, não se pode excluir um aumento substancial da biodisponibilidade sistémica da nimodipina devido a uma diminuição do metabolismo de primeira-passagem (ver secção 4.4).

Nefazodona

Não foram realizados estudos formais de investigação de potenciais interações entre a nimodipina e a nefazodona. Este fármaco antidepressivo tem sido notificado como sendo um potente inibidor do citocromo P450 3A4. Assim, não se pode excluir o potencial para um aumento nas concentrações plasmáticas de nimodipina em coadministração com nefazodona (ver secção 4.4).

Fluoxetina

A administração concomitante, no estado de equilíbrio, de nimodipina com o antidepressivo fluoxetina resultou num aumento de cerca de 50 % das concentrações plasmáticas de nimodipina. A exposição à fluoxetina foi acentuadamente reduzida, enquanto o seu metabolito ativo, norfluoxetina, não foi afetado (ver secção 4.4).

Quinupristina/dalfopristina

Com base na experiência com o bloqueador da entrada do cálcio nifedipina, a coadministração de quinupristina/dalfopristina pode levar a um aumento das concentrações plasmáticas da nimodipina (ver secção 4.4).

Cimetidina

A administração simultânea do antagonista H₂ cimetidina pode induzir um aumento da concentração plasmática de nimodipina (ver secção 4.4).

Ácido valpróico

A administração simultânea do anticonvulsivante ácido valpróico pode levar a um aumento da concentração plasmática de nimodipina (ver secção 4.4).

Nortriptilina

A administração concomitante, no estado de equilíbrio, de nimodipina e nortriptilina resulta numa ligeira diminuição da exposição à nimodipina sem que sejam afetadas as concentrações plasmáticas de nortriptilina.

Efeitos da nimodipina sobre outros fármacos:

Fármacos anti-hipertensores

A nimodipina pode potenciar o efeito hipotensor de anti-hipertensores administrados concomitantemente, tais como:

- diuréticos,
- bloqueadores beta,
- IECAS,
- antagonistas A₁,
- outros bloqueadores da entrada do cálcio,
- agentes bloqueadores α -adrenérgicos,
- inibidores PDE5,
- α -metildopa.

No entanto, se uma combinação deste tipo for inevitável, é necessária uma monitorização particularmente cuidadosa do doente.

Zidovudina

Num estudo realizado em macacos, a administração simultânea do fármaco anti-VIH zidovudina (i.v.) e de um bólus intravenoso de nimodipina resultou no aumento

significativo da AUC da zidovudina e na diminuição significativa da depuração e do volume de distribuição.

Interações com alimentos:

Sumo de toranja

O sumo de toranja inibe o sistema do citocromo P450 3A4. Assim, a administração de bloqueadores da entrada do cálcio derivados da dihidropiridina com sumo de toranja resulta no aumento das concentrações plasmáticas e no prolongamento da ação da nimodipina, devido a um metabolismo de primeira-passagem diminuído ou a uma depuração diminuída.

Como consequência, o efeito hipotensor pode ser aumentado. Após a ingestão de sumo de toranja este efeito pode durar até pelo menos 4 dias após a última ingestão de sumo de toranja. Deste modo, a ingestão de toranja/ sumo de toranja deve ser evitado durante a toma de nimodipina (ver secção 4.2).

Interações que se comprovou não existirem:

Haloperidol

A administração concomitante, no estado equilíbrio de nimodipina em doentes em tratamento individual de longo termo com haloperidol não indicou qualquer potencial para interação mútua.

A administração concomitante de nimodipina oral e diazepam, digoxina, glibenclamida, indometacina, ranitidina e varfarina não revelou qualquer potencial para interação mútua.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Se a nimodipina for administrada durante a gravidez, os benefícios e potenciais riscos devem ser cuidadosamente ponderados de acordo com a gravidade da situação clínica.

Amamentação

Tem sido demonstrado o aparecimento da nimodipina e dos seus metabolitos no leite materno, em concentrações da mesma ordem de magnitude das correspondentes às concentrações plasmáticas maternas. Mães em fase de aleitamento são aconselhadas a deixar de amamentar quando tomarem este medicamento.

Fertilidade

Em casos isolados de fertilização in-vitro, os bloqueadores da entrada do cálcio têm sido associados a alterações bioquímicas reversíveis na secção da cabeça dos espermatozoides que podem resultar num sémen com função debilitada. A relevância deste dado num tratamento de curta duração é desconhecida.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Em princípio a capacidade de condução e utilização de máquinas podem ser afetadas, devido à possibilidade de ocorrência de tonturas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Profilaxia e tratamento de défices neurológicos isquémicos devidos a vasospasmo cerebral após hemorragia subaracnoideia de origem aneurismática:

As frequências de reacções adversas a medicamentos (RAMs) notificadas com nimodipina, em sumário nas tabelas abaixo, têm por base ensaios clínicos com a nimodipina na indicação para profilaxia e tratamento de défices neurológicos isquémicos devidos a vasospasmo cerebral após hemorragia subaracnoideia de origem aneurismática, ordenadas segundo a frequência pelas categorias CIOMS III (estudos controlados por placebo: nimodipina N = 703; placebo N = 692; estudos não controlados: nimodipina N = 2496; situação em 31 de agosto de 2005). Dentro de cada agrupamento de frequências, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade. As frequências são definidas como:

Muito frequentes ($\geq 1/10$),
 Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
 Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),
 Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$),
 Muito raros ($< 1/10.000$).

Tabela 1: Tabela de RAMs na indicação para profilaxia e tratamento de défices neurológicos isquémicos devidos a vasospasmo cerebral após hemorragia subaracnoideia de origem aneurismática

Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)	Pouco frequentes	Raros	Frequência desconhecida
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia		
Doenças do sistema imunitário	Reacção alérgica Erupção cutânea		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias		
Cardiopatias	Taquicardia	Bradicardia	
Vasculopatias	Hipotensão Vasodilatação		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Hipoxia
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Íleus	
Afeções hepatobiliares		Aumento transitório nas enzimas hepáticas	

Tratamento das alterações cerebro-orgânicas funcionais resultantes do envelhecimento:

As frequências de reacções adversas a medicamentos (RAMs) notificadas com nimodipina, em sumário na tabela abaixo, têm por base ensaios clínicos com a nimodipina na indicação para tratamento das alterações cerebro-orgânicas funcionais

resultantes do envelhecimento, ordenadas segundo a frequência pelas categorias CIOMS III (estudos controlados por placebo: nimodipina N =1594; placebo N = 1558; estudos não controlados: nimodipina N = 8049; situação em 20 de outubro de 2005) e dados pós-vigilância:

Dentro de cada agrupamento de frequências, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade. As frequências são definidas como:

Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
 Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),
 Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$),
 Muito raros ($< 1/10.000$).

Tabela 2: Tabela de RAMs na indicação tratamento das alterações cerebro-orgânicas funcionais resultantes do envelhecimento

Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)	Frequentes	Pouco frequentes
Doenças do sistema imunitário		Reação alérgica Erupção cutânea
Doenças do sistema nervoso		Cefaleias Vertigens Tonturas Hipercinesia Tremor
Cardiopatias		Palpitação Taquicardia
Vasculopatias	Hipotensão Vasodilatação	Síncope Edema
Doenças gastrointestinais		Obstipação Diarreia Flatulência

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
 (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
 Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
 1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas de intoxicação

Os sintomas previsíveis como resultado de sobredosagem aguda consistem numa descida acentuada da pressão arterial, taquicardia ou bradicardia, queixas gastrointestinais e náuseas.

Tratamento da intoxicação

Em caso de sobredosagem aguda deve-se interromper imediatamente o tratamento com nimodipina. As medidas de emergência deverão ser tomadas de acordo com os sintomas. Deve considerar-se como medida terapêutica de emergência a lavagem gástrica com a adição de carvão ativado. Se se verificar uma descida acentuada da pressão arterial, pode-se proceder à administração intravenosa de dopamina ou noradrenalina. Como não se conhece um antídoto específico, o tratamento subsequente de outros efeitos secundários deve-se orientar pelas manifestações dos sintomas mais significativos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.3 Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Bloqueadores da entrada do cálcio; código ATC: C08CA06

A nimodipina - substância ativa de Nimotop - exerce preferencialmente uma ação cerebral antivasoconstritora e anti-isquémica. A nimodipina inibe ou elimina a vasoconstrição induzida in vitro por diferentes substâncias vasoativas (ex.: serotonina, prostaglandinas, histamina) ou pelo sangue e seus produtos de degradação. A nimodipina possui ainda propriedades neurofarmacológicas e psicofarmacológicas.

Estudos realizados em doentes com alterações agudas do fluxo sanguíneo cerebral revelaram que a nimodipina dilata os vasos sanguíneos cerebrais e melhora o fluxo sanguíneo cerebral. O aumento de perfusão nas áreas cerebrais já lesionadas e insuficientemente irrigadas é geralmente mais acentuado que nas áreas não afetadas. Em doentes afetados por hemorragia subaracnoideia, a nimodipina reduz significativamente os déficits neurológicos isquémicos e a taxa de mortalidade.

A nimodipina protege os neurónios e estabiliza a sua função, favorece o fluxo sanguíneo cerebral e aumenta a tolerância à isquémia através de ações sobre os recetores dos neurónios e sobre recetores cerebrovasculares ligados aos canais de cálcio. Outros estudos demonstraram que tais propriedades não provocaram efeito de roubo. A nível clínico foi demonstrado que a nimodipina melhora as perturbações da memória e da concentração em doentes com alterações cerebro-orgânicas funcionais resultantes do envelhecimento. Foram também favoravelmente influenciados outros sintomas típicos. Estes achados foram demonstrados através da avaliação do quadro clínico global, do diagnóstico das perturbações individuais, da observação do comportamento e da performance evidenciada em testes psicométricos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A substância ativa nimodipina administrada por via oral é praticamente integralmente absorvida. A substância ativa inalterada e os seus primeiros metabolitos de primeira-passagem são já detetados no plasma, decorridos apenas cerca de 10 - 15 minutos após ingestão do comprimido. Na sequência de administração oral de dose múltipla (3 x 30 mg/dia) as concentrações plasmáticas médias máximas (C_{max}) são de 7,3 - 43,2 ng/ml em indivíduos idosos, sendo atingidas após 0,6 - 1,6 h (t_{max}). Uma dosagem única de 30 e 60 mg em indivíduos jovens produziu concentrações plasmáticas máximas médias de 16 ± 8 ng/ml e de 31 ± 12 ng/ml, respetivamente. A concentração plasmática máxima e a área sob a curva aumentam proporcionalmente em relação à dose até ao nível de dose máxima em ensaio (90 mg).

Utilizando perfusões contínuas de 0,03 mg/kg/h, registaram-se concentrações plasmáticas médias no estado de equilíbrio de 17,6 - 26,6 ng/ml. Após injeção de um bólus intravenoso, as concentrações plasmáticas de nimodipina sofrem uma descida bifásica, com semividas de 5 -10 min e cerca de 60 min. O volume de distribuição calculado (V_d, modelo de 2 compartimentos) para a administração i.v é de 0,9 - 1.6 l/Kg de peso corporal. A clearance total (sistémica) é de 0,6 - 1,9 l/h/Kg

Ligação às proteínas e distribuição

A nimodipina liga-se às proteínas plasmáticas numa percentagem de 97 - 99%. Em estudos com animais, comprovou-se que a radioatividade da [14C]nimodipina atravessa a barreira placentária. Considera-se provável uma distribuição semelhante no ser humano embora não existam evidências experimentais. Comprovou-se a presença de nimodipina e/ou dos seus metabolitos no leite de ratas numa concentração muito superior à registada no plasma materno. As concentrações do fármaco determinadas no leite humano foram semelhantes às correspondentes concentrações plasmáticas maternas.

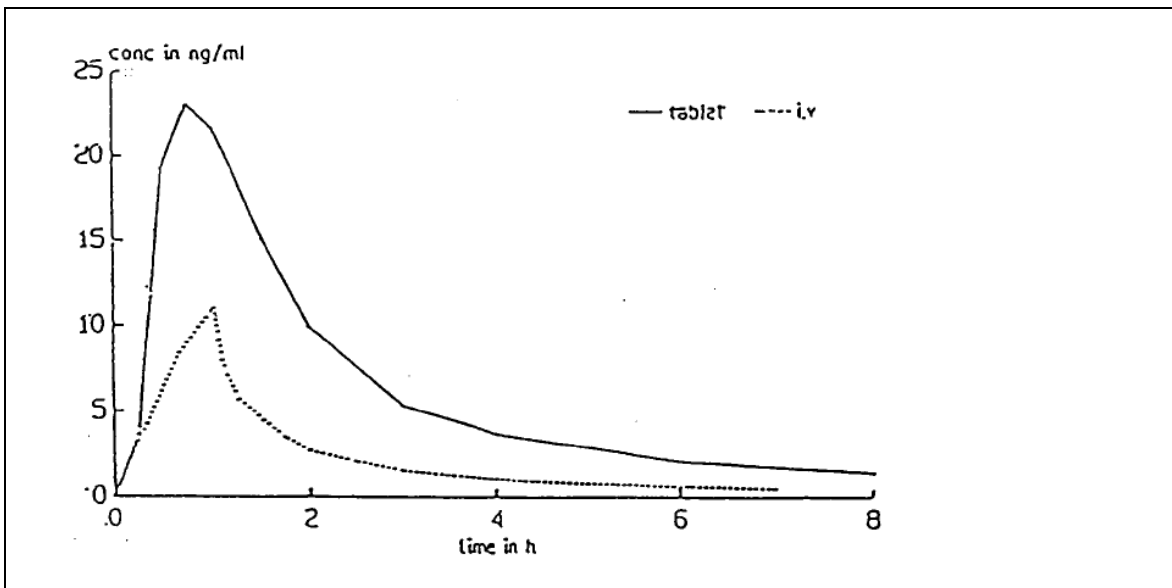
Na sequência de administração oral e i.v. é possível detetarem-se no líquido cefalorraquidiano concentrações de nimodipina de cerca de 0,5% das concentrações plasmáticas determinadas. Estas correspondem aproximadamente à concentração livre no plasma.

Biotransformação, eliminação e excreção

A nimodipina sofre eliminação metabólica via sistema do citocromo P450 3A4, principalmente por desidrogenização do anel dihidropiridínico e O-desmetilação oxidativa. A desmetilação oxidativa, a hidroxilação do grupo metilo nas posições 2 ou 6 e a glucoronização como reação de conjugação constituem outros importantes passos de metabolização. Os três metabolitos primários que ocorrem no plasma ou não evidenciam qualquer atividade residual ou evidenciam apenas uma atividade residual desprovida de importância terapêutica.

Desconhecem-se efeitos sobre as enzimas hepáticas provocados por indução ou inibição. No ser humano, os metabolitos são excretados em cerca de 50% por via renal e 30 % por via biliar.

A cinética de eliminação é linear. A semivida da nimodipina situa-se entre 1,1 e 1,7 horas. A semivida terminal de 5 - 10 h não tem qualquer implicação no que respeita à fixação do intervalo entre as administrações na prática clínica.



Curvas da concentração plasmática média de nimodipina após administração oral de 30 mg, na forma de comprimidos e após perfusão intravenosa de 0,015 mg/kg durante 1 h (n=24 voluntários idosos).

Biodisponibilidade

A biodisponibilidade absoluta é de 5 - 15 %, o que é atribuído ao extenso metabolismo de primeira- passagem hepática (cerca de 85-95%).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos, baseados em estudos convencionais de toxicidade com dose única e repetida, genotoxicidade, carcinogenicidade e fertilidade masculina e feminina, não revelaram risco especial para o homem. Em ratas prenhes, doses de 30 mg/Kg/dia ou superiores inibiram o crescimento fetal e resultaram em pesos fetais reduzidos. Com doses de 100 mg/Kg/dia ocorreu letalidade embrionária. Não se observaram evidências de teratogenicidade. Em coelhos, com doses até 10 mg/Kg/dia, não ocorreu embriotoxicidade nem teratogenicidade. Num estudo peri-posnatal em ratos com doses de 10 mg/Kg/dia e superiores, foi observado mortalidade e atraso no desenvolvimento físico. Estas observações não foram confirmadas em estudos subsequentes.

Propriedades toxicológicas

Toxicidade aguda

Espécie	Sexo	Via de administração	DL50 mg/kg	Intervalo confiança p< 0,05
Ratinho	M	oral	3562	(2746-4417)
Ratinho	M	intravenosa	33	(28-38)
Rato	M	oral	6599	(5118-10003)

Rato	M	intravenosa	16	(14-18)
Coelho	F	oral	cerca 5000	
Coelho	F	intravenosa	cerca 2,5	
Cão	M e F	oral	entre 1000 e 2000	
Cão	M e F	intravenosa	cerca 4,5	

A diferença entre os valores de DL50 após administração oral e intravenosa indica que na sequência da administração oral de doses elevadas, sob a forma de suspensão, a absorção da substância ativa revela-se incompleta ou atrasada. Após administração oral os sintomas de intoxicação foram apenas observados no ratinho e no rato e incluíram: cianose ligeira, motilidade acentuadamente reduzida e respiração ofegante. Após administração intravenosa estes sinais de intoxicação foram observados em todas as espécies estudadas, havendo ainda a registar convulsões tónico-clónicas.

Estudos de tolerabilidade sub-crónica

Em cães, a administração oral de 10 mg/Kg pc causou uma diminuição do peso corporal, do hematócrito, da hemoglobina e dos eritrócitos, a frequência cardíaca aumentou e a pressão sanguínea foi influenciada pela substância.

Estudos de tolerabilidade crónica

Procedeu-se ao tratamento de ratos com nimodipina misturada com a ração, em doses diárias que foram até 90 mg/kg/dia durante 2 anos. As doses não superiores a 15 mg/kg/dia foram toleradas pelos animais de ambos os sexos sem qualquer evidência de lesão. Não se comprovaram efeitos oncogénicos da substância. As doses de nimodipina acima referidas foram administradas ao ratinho em conjunto com a ração durante 21 meses. O estudo não revelou igualmente evidência de qualquer atividade tumorigénica.

Num estudo de um ano em cães foi investigada a tolerabilidade sistémica de doses de até 6,25 mg de nimodipina/kg/dia. As doses de até 2,5 mg/kg revelaram-se desprovidas de toxicidade, enquanto a dose de 6,25 mg/kg provocou alterações eletrocardiográficas devidas a alterações do fluxo sanguíneo no miocárdio. Esta dose não provocou, contudo, alterações histopatológicas a nível do coração.

Estudos sobre toxicidade a nível da função reprodutora

Estudos de fertilidade no rato

A fertilidade dos ratos machos e fêmeas e das gerações subseqüentes não foi afetada com as doses empregues (até 30 mg/kg/dia).

Estudos de embriotoxicidade

A administração de 10 mg/kg/dia a ratas prenhes durante a embriogénese evidenciou-se desprovida de toxicidade. Doses iguais ou superiores a 30 mg/kg/dia inibiram o crescimento, provocando redução do peso fetal e com doses de 100 mg/kg/dia verificou-se que um maior número de fetos morreu no útero. Não se observaram efeitos teratogénicos.

Os estudos de embriotoxicidade no coelho com doses orais de até 10 mg/kg/dia não evidenciaram efeitos teratogénicos ou outros efeitos embriotóxicos.

Desenvolvimento perinatal e pós-natal no rato

Visando investigar o desenvolvimento perinatal e pós-natal, foram realizados estudos no rato com doses que foram até 30 mg/kg/dia. Num estudo registou-se um aumento da mortalidade perinatal e pós-natal e um atraso no desenvolvimento físico com doses iguais ou superiores a 10 mg/kg/dia. Estas observações não foram confirmadas em estudos subsequentes.

Estudos especiais de tolerabilidade

Estudos de carcinogenicidade

Um estudo realizado em ratos durante todo o período de vida em que a nimodipina foi administrada em doses que foram até 1800 ppm (cerca de 90 mg/kg/dia) em conjunto com os alimentos, durante 2 anos não produziu evidência de potencial oncogénico.

Também um estudo prolongado em que foram administradas ao ratinho doses orais de 500 mg/kg/dia durante 21 meses não produziu evidência de que a nimodipina possuísse potencial oncogénico.

Estudos de genotoxicidade

A nimodipina tem sido sujeita a extensa avaliação genotóxica. Os testes relativos à indução de mutações genéticas e cromossómicas foram negativos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Poli(1-vinil2-pirrolidona)²⁵
Celulose microcristalina
Amido de milho
Crospovidona
Estearato de magnésio
Hidroxipropilmetilcelulose
Macrogol 4000
Dióxido de titânio (E 171)
Óxido de ferro amarelo (E 172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Acondicionamento primário: blister constituído por folha de PP ou folha de PVC/PVDC.

Embalagens de 20 e de 50 comprimidos revestidos

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Ver secções 4.2., 6.2. e 6.4.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer Portugal, Lda
Avenida Vitor Figueiredo nº4 - 4º piso
2790-255 Carnaxide
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 9666503 - 20 comprimidos, 30 mg, folha de PP ou folha de PVC/PVDC

N.º de registo: 9666511 - 50 comprimidos, 30 mg, folha de PP ou folha de PVC/PVDC

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 03 julho de 1987

Data da última renovação: 31 de dezembro de 2002

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

09/2024