

RIASSUNTO CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. Denominazione del medicinale

PERIPLUM 30 mg compresse rivestite
PERIPLUM 30 mg/ 0.75 ml gocce orali, soluzione

2. Composizione qualitativa e quantitativa

PERIPLUM 30 mg compresse rivestite
una compressa rivestita contiene:
principio attivo: nimodipina 30 mg

PERIPLUM 30 mg/ 0.75 ml gocce orali, soluzione
0,75 ml di soluzione contengono:
principio attivo: nimodipina 30 mg
Eccipienti: etanolo

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. Forma farmaceutica

compresse rivestite
gocce orali, soluzione

4. Informazioni cliniche

4.1. Indicazioni terapeutiche

Prevenzione e terapia di deficit neurologici ischemici correlati a vasospasmo cerebrale.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Salvo diversa prescrizione medica, la dose giornaliera raccomandata è di 30 mg x 3 volte (1 compressa o 0,75 ml di soluzione x 3 volte). 0,75 ml di soluzione sono pari a 30 mg di nimodipina e corrispondono al contagocce riempito fino alla tacca.

Nei pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa (filtrazione glomerulare < 20 ml/min), la necessità di un trattamento con PERIPLUM dovrebbe essere considerata con cautela ed il paziente regolarmente controllato.

In caso di gravi alterazioni della funzionalità renale, eventuali effetti collaterali, come l'abbassamento della pressione arteriosa, possono essere più pronunciati; in questi casi, se necessario, la dose dovrebbe essere ridotta o il trattamento sospeso.

Nei pazienti che sviluppano reazioni avverse la dose dovrebbe essere ridotta secondo le necessità o dovrebbe essere sospeso il trattamento.

In caso di somministrazione concomitante con inibitori o induttori del sistema CYP 3A4, può rendersi necessaria una modulazione del dosaggio (vedere paragrafo 4.5).

Nella profilassi e nel trattamento dei deficit neurologici ischemici conseguenti a vasospasmo cerebrale indotto da emorragia subaracnoidea, terminata la terapia parenterale, si raccomanda di proseguire la somministrazione di nimodipina per via orale per circa 7 giorni (60 mg - 2

comprese o 1,5 ml di soluzione corrispondenti a 2 contagocce riempiti fino alla tacca - 6 volte al giorno, ad intervalli di 4 ore).

PERIPLUM va assunto lontano dai pasti, le compresse con un po' di liquido, le gocce diluite in poca acqua.

Non assumere con succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5.).

Non immergere il contagocce nell'acqua e non sciacquarlo. Dopo aver messo le gocce nell'acqua riporre il contagocce nel flacone.

L'intervallo tra le singole somministrazioni non dovrebbe essere inferiore alle 4 ore.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Gravidanza e l'allattamento

PERIPLUM non deve essere somministrato in pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa. Una funzionalità epatica gravemente compromessa, e particolarmente la cirrosi epatica, può causare un aumento della biodisponibilità della nimodipina, dovuto ad una diminuzione dell'effetto di primo passaggio o della clearance metabolica.(vedere paragrafo 4.5)

PERIPLUM non deve essere somministrato in concomitanza con rifampicina, in quanto l'assunzione contemporanea di rifampicina può ridurre significativamente l'efficacia della nimodipina (vedere paragrafo 4.5).

La terapia concomitante con nimodipina per via orale e farmaci antiepilettici, quali fenobarbital, fenitoina o carbamazepina, è controindicata, in quanto l'assunzione contemporanea di tali farmaci può ridurre significativamente l'efficacia della nimodipina (vedere paragrafo 4.5).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.

Anche se non vi sono evidenze che il trattamento con PERIPLUM sia associato con un aumento della pressione endocranica, PERIPLUM deve essere usato con cautela in presenza di edema cerebrale generalizzato o in condizioni caratterizzate da un notevole aumento della pressione endocranica.

PERIPLUM deve essere utilizzato con cautela anche nei pazienti gravemente ipotesi (pressione arteriosa sistolica < 100 mmHg).

Nei pazienti anziani affetti da più patologie, e nei pazienti con funzionalità cardiovascolare o renale gravemente compromessa (filtrazione glomerulare < 20 ml/min), la necessità di un trattamento con PERIPLUM deve essere considerata con cautela ed il paziente regolarmente controllato.

Particolare attenzione si richiede nel caso di pazienti con angina instabile o nelle prime 4 settimane dopo un infarto acuto del miocardio per il rischio potenziale di ridotta perfusione coronarica ed ischemia del miocardio.

La nimodipina viene metabolizzata attraverso il sistema del citocromo P450 3A4. I farmaci inibitori o induttori di questo sistema enzimatico possono quindi modificare l'effetto di primo passaggio (dopo somministrazione orale) o la clearance della nimodipina (vedere paragrafo 4.5).

Farmaci che inibiscono il sistema del citocromo P450 3A4, e che quindi possono causare un aumento della concentrazione plasmatica di nimodipina, sono, per esempio:

- antibiotici macrolidi (es. eritromicina)
- inibitori delle proteasi anti-HIV (es. ritonavir)
- antimicotici azolici (es. ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo)
- gli antidepressivi nefazodone e fluoxetina

- quinupristin/dalfopristin
- cimetidina
- acido valproico.

In caso di somministrazione concomitante con questi farmaci, la pressione arteriosa deve essere monitorata e, se necessario, deve essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio di nimodipina.

PERIPLUM 30 mg/ 0,75 ml gocce orali, soluzione contiene il 48,06 vol% di etanolo (alcol), che significa fino a 4,3 g per dose giornaliera (9 ml). Questo può essere dannoso per le persone che soffrono di alcolismo o di ridotto metabolismo dell'alcol, e deve essere preso in considerazione anche dalle donne durante la gravidanza e l'allattamento, dai bambini e da gruppi ad alto rischio, come pazienti con malattie epatiche o epilessia. La quantità di alcol in questo medicinale può alterare l'effetto di altri farmaci (vedere paragrafo 4.5), come pure la capacità di guidare veicoli ed usare macchinari (vedere paragrafo 4.7). Questo medicinale contiene anche olio di ricino poliossidrilato idrogenato, che può causare disturbi gastrici e diarrea.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Effetti di altri farmaci sulla nimodipina

La nimodipina viene metabolizzata attraverso il sistema del citocromo P450 3A4, localizzato sia a livello della mucosa intestinale sia del fegato. I farmaci inibitori o induttori di questo sistema enzimatico possono quindi modificare l'effetto di primo passaggio (dopo somministrazione orale) o la clearance della nimodipina.

L'entità e la durata di questa interazione devono essere prese in considerazione quando la nimodipina è somministrata contemporaneamente ai seguenti farmaci:

Rifampicina

Esperienze con altri calcio-antagonisti lasciano ritenere che la rifampicina acceleri il metabolismo della nimodipina attraverso un processo d'induzione enzimatica. Perciò l'efficacia di nimodipina potrebbe essere significativamente ridotta se somministrata con rifampicina.

L'uso della nimodipina con la rifampicina è quindi controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Farmaci antiepilettici induttori del sistema del citocromo P450 3A4, come il fenobarbital, la fenitoina o la carbamazepina.

Una precedente terapia cronica con fenobarbital, fenitoina o carbamazepina riduce in maniera marcata la biodisponibilità della nimodipina somministrata per os. Pertanto, la terapia concomitante con questi farmaci e la nimodipina per via orale è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori del sistema del citocromo P450 3A4.

In caso di somministrazione concomitante con i seguenti inibitori del sistema del citocromo P450 3A4, la pressione arteriosa deve essere monitorata e, se necessario, deve essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio di nimodipina (vedere paragrafo 4.2).

Antibiotici macrolidi (ad es. eritromicina)

Non sono stati condotti studi di interazione fra antibiotici macrolidi e nimodipina. Alcuni antibiotici macrolidi sono noti inibitori del sistema del citocromo P450 3A4 e l'eventualità di un'interazione a questo livello non può essere esclusa. Perciò gli antibiotici macrolidi non devono essere usati in associazione con nimodipina (vedere paragrafo 4.4).

L'azitromicina, anche se appartenente strutturalmente alla classe degli antibiotici macrolidi, non è un inibitore del sistema del citocromo CYP 3A4.

Inibitori delle proteasi anti-HIV (ad es. ritonavir)

Non sono stati condotti veri e propri studi per investigare la potenziale interazione tra nimodipina e inibitori delle proteasi anti-HIV. E' stato riportato che alcuni farmaci di questa classe sono potenti inibitori del sistema del citocromo P450 3A4. Per questo motivo, la possibilità di un aumento marcato e clinicamente rilevante della concentrazione plasmatica di nimodipina, in caso di sua

somministrazione in concomitanza con uno di questi farmaci, non può essere esclusa (vedere paragrafo 4.4).

Antimicotici azolici (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo)

Non sono stati condotti veri e propri studi per investigare la potenziale interazione tra nimodipina e antimicotici azolici. E' noto che gli antimicotici azolici inibiscono il sistema del citocromo P450 3A4, e varie interazioni sono state riportate per altri calcio-antagonisti diidropiridinici. Quindi, nel caso siano somministrati assieme a nimodipina orale, non si può escludere un sostanziale aumento della biodisponibilità sistemica della nimodipina, dovuto ad una diminuzione del metabolismo di primo passaggio (vedere paragrafo 4.4).

Nefazodone

Non sono stati condotti veri e propri studi per investigare la potenziale interazione tra nimodipina e nefazodone. Questo farmaco antidepressivo è notoriamente un potente inibitore del sistema del citocromo P450 3A4. Quindi, nel caso in cui il nefazodone sia somministrato assieme a nimodipina, non si può escludere un sostanziale aumento della concentrazione plasmatica di nimodipina (vedere paragrafo 4.4).

Fluoxetina

La contemporanea somministrazione di nimodipina con l'antidepressivo fluoxetina allo stato stazionario ha condotto ad un aumento di circa il 50% dei livelli plasmatici di nimodipina. La concentrazione della fluoxetina è diminuita in modo marcato, mentre la concentrazione del suo metabolita attivo norfluoxetina non è stata influenzata.

Quinupristin/dalfopristin

Sulla base di esperienze con il calcio-antagonista nifedipina, la somministrazione concomitante di nimodipina e quinupristin/dalfopristin può portare ad un aumento della concentrazione plasmatica di nimodipina (vedere paragrafo 4.4).

Cimetidina

La somministrazione contemporanea di nimodipina e cimetidina (un anti-H₂) può portare ad un aumento della concentrazione plasmatica di nimodipina (vedere paragrafo 4.4).

Acido valproico

La somministrazione contemporanea di nimodipina e acido valproico (un anticonvulsivo) può portare ad un aumento della concentrazione plasmatica di nimodipina (vedere paragrafo 4.4).

Ulteriori interazioni

L'assunzione contemporanea di nimodipina e nortriptilina allo stato stazionario ha condotto ad un modesto decremento nella concentrazione della nimodipina senza influenzare i livelli plasmatici della nortriptilina.

Effetti della nimodipina su altri farmaci

Farmaci antipertensivi

La nimodipina può aumentare l'effetto ipotensivo di farmaci di questa classe somministrati contemporaneamente, come, per esempio:

- diuretici
- β -bloccanti
- ACE-inibitori
- A₁ antagonisti
- altri calcio-antagonisti
- α -bloccanti
- inibitori della PDE5
- α -metildopa

Nel caso un'associazione di questo tipo sia inevitabile, è necessario un monitoraggio del paziente particolarmente attento.

Zidovudina

In uno studio nella scimmia la simultanea somministrazione endovenosa del farmaco anti-HIV zidovudina e di nimodipina in bolo ha indotto un incremento significativo della AUC della zidovudina, con una significativa riduzione del suo volume di distribuzione e della sua clearance.

Interazioni con gli alimenti

Succo di pompelmo

Il succo di pompelmo inibisce il metabolismo ossidativo delle diidropiridine.

L'assunzione contemporanea di succo di pompelmo e nimodipina aumenta la concentrazione plasmatica e la durata dell'azione di quest'ultima, a causa di una diminuzione del suo metabolismo di primo passaggio o della sua clearance. Come conseguenza di ciò, l'effetto antiipertensivo della nimodipina può risultare aumentato. Questo fenomeno può durare per almeno per 4 giorni dopo l'ultima ingestione di succo di pompelmo. L'ingestione di pompelmo o succo di pompelmo deve quindi essere evitata durante il trattamento con nimodipina.

Casi in cui non si è evidenziata un'interazione

Aloperidolo

La contemporanea somministrazione di nimodipina allo stato stazionario a pazienti in trattamento a lungo termine con aloperidolo non ha messo in evidenza nessuna potenziale reciproca interazione. La contemporanea somministrazione di nimodipina per via orale e di diazepam, digossina, glibenclamide, indometacina, ranitidina e warfarin non ha messo in evidenza nessuna potenziale reciproca interazione.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono studi adeguati e ben controllati nelle donne in gravidanza.

PERIPLUM non deve essere somministrato in gravidanza

(vedere paragrafo 4.3)

Allattamento

Nimodipina ed i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno in una concentrazione dello stesso ordine di grandezza di quella presente nel plasma materno. Non allattare al seno durante l'assunzione del medicinale.

Fertilizzazione in-vitro

In singoli casi di fertilizzazione in-vitro, i calcio-antagonisti sono stati associati con cambiamenti biochimici reversibili nella testa degli spermatozoi, con possibile conseguente riduzione della funzionalità spermatica.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La capacità di guida e di impiego di macchinari può essere compromessa in relazione alla possibile comparsa di vertigini.

4.8. Effetti indesiderati

Nella Tabella 1 sono riportate le reazioni avverse correlate al farmaco segnalate in diversi studi clinici con nimodipina nell'indicazione "Prevenzione e terapia di deficit neurologici ischemici correlati a vasospasmo cerebrale", ordinate in base alle categorie di frequenza secondo CIOMS III. (negli studi contro placebo 703 pazienti sono stati trattati con Nimodipina e 692 con placebo, negli studi in aperto 2.496 pazienti sono stati trattati con Nimodipina). Status 31 agosto 2005.

Tabella 1: "Prevenzione e terapia di deficit neurologici ischemici correlati a vasospasmo cerebrale".

Descrizione clinica	Comune da $\geq 1\%$ a $< 10\%$	Non comune da $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$	Raro da $\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$	Molto raro $< 0,01\%$	Non nota La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili
Patologie del sistema emolinfopoietico					
Cambiamenti nella conta delle cellule ematiche		Trombocitopenia			
Disturbi del sistema immunitario					
Reazioni acute di ipersensibilità		Reazione allergica Rash			
Patologie del sistema nervoso					
Sintomi cerebrovascolari non specifici		Cefalea			
Patologie cardiache					
Aritmie non specifiche		Tachicardia	Bradicardia		
Patologie vascolari					
Sintomi cardiovascolari non specifici		Ipotensione Vasodilatazione			
Patologie gastrointestinali					
Sintomi gastrointestinali		Nausea	Ileo		
Patologie epatobiliari					
Reazioni epatiche leggere o moderate			Aumento transitorio degli enzimi epatici		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche					
Sintomi respiratori					Ipossia(*)

(*) Si applica all'indicazione emorragia subaracnoidea (SAH)

Nella Tabella 2 sono riportate le reazioni avverse correlate al farmaco segnalate in diversi studi clinici con nimodipina avente indicazione "Prevenzione e terapia di deficit neurologici ischemici", ordinate in base alle categoria di frequenza secondo CIOMS III (negli studi contro placebo 1.594 pazienti sono stati trattati con Nimodipina e 1.558 con placebo, negli studi in aperto 8.049 pazienti sono stati trattati con Nimodipina; status 20 ottobre 2005) e dati di post-marketing (status: ottobre 2005).

Le reazioni avverse segnalate come "comuni" sono state osservate con una frequenza inferiore al 2%.

Tabella 2: "Prevenzione e terapia di deficit neurologici ischemici".

Descrizione clinica	Comune da $\geq 1\%$ a $< 10\%$	Non comune da $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$	Raro da $\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$	Molto raro $< 0,01\%$
Disturbi del sistema immunitario				
Reazioni acute di ipersensibilità		Reazione allergica Rash		
Patologie del sistema nervoso				
Sintomi cerebrovascolari non specifici		Cefalea Vertigine		
Sintomi neurologici non specifici		Capogiro Ipercinesia Tremori		
Patologie cardiache				
Aritmie non specifiche		Palpitazioni Tachicardia		
Patologie vascolari				

Descrizione clinica	Comune da $\geq 1\%$ a $< 10\%$	Non comune da $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$	Raro da $\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$	Molto raro $< 0,01\%$
Sintomi cardiovascolari non specifici	Ipotensione Vasodilatazione	Sincope Edema		
Patologie gastrointestinali				
Sintomi gastrointestinali		Costipazione Diarrea Flatulenza		

4.9. Sovradosaggio

Sintomi di intossicazione che devono essere considerati a seguito di sovradosaggio acuto sono: marcata ipotensione, tachicardia o bradicardia; disturbi gastrointestinali e nausea.

Trattamento: sospendere immediatamente la somministrazione del farmaco.

Quale misura di emergenza potrebbe essere considerata la lavanda gastrica con aggiunta di carbone vegetale. In caso di ipotensione grave dovrebbe essere somministrata dopamina o noradrenalina per via endovenosa. Diversamente la terapia deve essere diretta ad eliminare i sintomi principali, in quanto non si conosce alcun antidoto specifico.

5. **Proprietà farmacologiche**

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Calcio-antagonista selettivo, derivato diidropiridinico

Codice ATC: C08CA06

La nimodipina è un calcio antagonista appartenente alla classe delle 1,4 diidropiridine, che differisce dagli altri calcio antagonisti per la sua spiccata selettività di azione a livello del distretto cerebrale.

Grazie alla sua elevata lipofilia la nimodipina supera facilmente la barriera ematoencefalica. Negli studi sull'animale la nimodipina ha mostrato di legarsi con elevata affinità e selettività ai canali del Ca^{++} di tipo L bloccando, in questo modo, l'afflusso intracellulare del calcio attraverso la membrana.

La nimodipina protegge i neuroni e stabilizza la loro funzionalità, promuove il flusso ematico cerebrale e aumenta la resistenza all'ischemia attraverso un'azione sui recettori neuronali e cerebrovascolari collegati ai canali del calcio.

Negli stati patologici associati ad un aumento dell'afflusso intracitoplasmatico di calcio nelle cellule nervose, ad esempio in corso di ischemia cerebrale, si ritiene che la nimodipina migliori la stabilità e la capacità funzionale di questi elementi cellulari.

Il blocco selettivo dei canali del calcio in alcune aree encefaliche, come l'ippocampo e la corteccia, può forse spiegare l'effetto positivo della nimodipina sull'apprendimento e sui deficit mnemonici osservati in diversi modelli animali.

Lo stesso meccanismo molecolare è probabilmente alla base dell'effetto vasodilatatorio a livello cerebrale e di promozione del flusso ematico della nimodipina osservato negli animali e nell'uomo.

Le sue proprietà terapeutiche sono legate alla capacità di inibire la contrazione della cellula muscolare liscia indotta dagli ioni calcio.

Con l'impiego della nimodipina possono essere prevenute o risolte le vasocostrizioni indotte in vitro tramite differenti sostanze vasoattive (quali serotonina, prostaglandine, istamina) e le vasocostrizioni causate dal sangue o dai suoi prodotti di degradazione. La nimodipina esercita inoltre effetti neuro- e psicofarmacologici. Ricerche condotte in pazienti affetti da disturbi cerebrovascolari acuti, hanno permesso di evidenziare che la nimodipina dilata i vasi cerebrali ed incrementa il flusso ematico cerebrale, il quale risulta di norma più consistentemente incrementato nei distretti cerebrali lesi ed ipoperfusi, che non nelle aree sane. Altri studi hanno dimostrato che ciò non conduce a fenomeni di furto. Con l'impiego di nimodipina si ottiene una significativa riduzione dei deficit neurologici ischemici e della mortalità a seguito di vasospasmo da emorragia subaracnoidea di origine aneurismatica.

Il miglioramento è significativo solo nei pazienti con vasospasmo cerebrale da emorragia subaracnoidea. Concentrazioni di nimodipina sino a 12,5 ng/ml sono state rilevate nel fluido cerebrospinale di pazienti trattati per emorragia subaracnoidea.

E' stato dimostrato clinicamente che la nimodipina migliora i disturbi della memoria e della concentrazione nei pazienti con funzione cerebrale compromessa.

Vengono favorevolmente influenzati anche altri tipici sintomi, come è stato dimostrato mediante la valutazione dell'impressione clinica globale, la valutazione dei singoli disturbi, l'osservazione del comportamento e le prove psicometriche.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il principio attivo nimodipina, somministrato per via orale, è assorbito praticamente in modo completo.

La sostanza attiva immodificata ed i suoi primi metaboliti di primo passaggio si rilevano nel plasma già 10-15 minuti dopo l'assunzione della compressa.

A seguito di somministrazione di dosi orali multiple (3 x 30 mg/die), le concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) risultano nell'anziano pari a 7,3-43,2 ng/ml e vengono raggiunte dopo 0,6-1,6 h (t_{max}).

Dosi singole di 30 mg e 60 mg in soggetti giovani raggiungono rispettivamente delle concentrazioni plasmatiche di picco medie pari a 16 ± 8 ng/ml e 31 ± 12 ng/ml.

La concentrazione plasmatica di picco e l'area sotto la curva concentrazione/tempo aumentano proporzionalmente alla dose fino alla massima dose studiata (90 mg).

Concentrazioni plasmatiche medie allo stato stazionario di 17,6 - 26,6 ng/ml, si raggiungono dopo infusione e.v. continua di 0,03 ng/kg/h. Dopo bolo e.v. le concentrazioni plasmatiche di nimodipina declinano in maniera bifasica con emivite di 5 - 10 minuti e circa 60 minuti. Il volume di distribuzione calcolato (V_{ss} nel modello a due compartimenti) per la somministrazione e.v. risulta di 0,9 - 1,6 l/kg di peso corporeo. La clearance sistemica totale è di 0,6 - 1,9 l/h/kg.

Legame proteico e distribuzione

La nimodipina si lega alle proteine plasmatiche per il 97-99%.

Nell'animale da esperimento trattato con nimodipina marcata ^{14}C , la radioattività supera la barriera placentare.

E' verosimile una distribuzione analoga anche nella donna, per quanto manchino evidenze sperimentali in questo senso.

Nel ratto, la nimodipina e/o i suoi metaboliti compaiono nel latte ad una concentrazione molto più alta che nel plasma materno. Nella donna, il farmaco immodificato compare nel latte a concentrazioni dello stesso ordine di grandezza che nel plasma materno.

Dopo somministrazione orale ed endovenosa la nimodipina può essere dosata nel liquido cerebrospinale a concentrazioni pari a circa lo 0,5% di quelle rilevate nel plasma.

Queste corrispondono circa alle concentrazioni di principio attivo libero nel plasma.

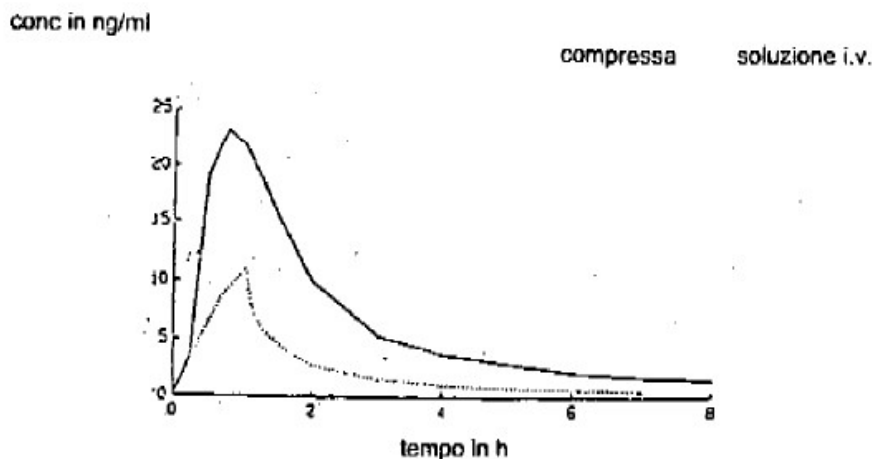
Metabolismo, eliminazione ed escrezione

Il metabolismo della nimodipina avviene attraverso il sistema del citocromo P450 3A4, principalmente mediante deidrogenazione dell'anello diidropiridinico e deesterificazione ossidativa dell'estere, la quale rappresenta, con l'idrossilazione dei gruppi etilici 2 e 6 e la glucuronidazione, una delle ulteriori importanti tappe metaboliche.

I tre metaboliti primari che compaiono nel plasma possiedono un'attività residua terapeuticamente non significativa o nulla.

Sono sconosciuti gli effetti di induzione ed inibizione sugli enzimi epatici. Nell'uomo, i metaboliti vengono escreti per circa il 50% attraverso l'emuntorio renale, e per il 30% con la bile.

La cinetica di eliminazione è lineare. L'emivita della nimodipina è compresa tra 1,1 e 1,7 ore. L'emivita terminale di 5-10 ore non è rilevante al fine di stabilire l'intervallo tra le somministrazioni.



Curve della concentrazione plasmatica media di nimodipina dopo somministrazione orale di 30 mg nella formulazione compresse, e dopo infusione e.v. di 0,015 mg/kg per 1 h (n=24 volontari anziani).

Biodisponibilità

A seguito del rilevante metabolismo di primo passaggio (circa 85-95%), la biodisponibilità assoluta risulta del 5-15%.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety, pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva. Nel ratto, dosi di 30 mg/kg/die o superiori, somministrate durante la gravidanza, hanno inibito la crescita fetale causando una diminuzione del peso del feto. Una dose di 100 mg/kg/die è risultata letale per il feto. Non si è avuta evidenza di teratogenicità. Nel coniglio non si sono osservate embriotossicità e teratogenicità fino ad una dose di 10 mg/kg/die. In uno studio peri-postnatale nel ratto, sono stati osservati, a dosi uguali o maggiori di 10 mg/kg/die, mortalità e ritardo nello sviluppo fisico. Questi risultati non sono stati confermati dagli studi successivi.

Tossicità acuta

Specie animale	sex	Via di somministrazione	DL ₅₀ (mg/kg)	Intervallo di confidenza per p ≤ 0,05
Topo	M	per os	3562	(2746-4417)
Topo	M	e.v.	33	(28-38)
Ratto	M	per os	6599	(5118-10003)
Ratto	M	e.v.	16	(14-18)
Coniglio	F	per os	circa 5000	
Coniglio	F	e.v.	circa 2,5	
Cane	M - F	per os	fra 1000 e 2000	
Cane	M - F	e.v.	circa 4,5	

La differenza tra i valori di DL₅₀ dopo somministrazione orale ed endovenosa indica come, dopo la somministrazione di dosaggi elevati di una formulazione in sospensione orale, l'assorbimento del principio attivo risulti incompleto o ritardato.

I sintomi di avvelenamento dopo somministrazione orale sono stati osservati soltanto nel topo e nel ratto e sono rappresentati da lieve cianosi, grave riduzione della motilità e dispnea.

Dopo somministrazione e.v., questi segni di avvelenamento associati a convulsioni tonico-cloniche, sono stati osservati in tutte le specie studiate.

Studi di tollerabilità subcronica

Gli studi condotti nel cane alla dose orale di 10 mg/kg hanno indotto calo del peso corporeo, diminuzione di ematocrito, emoglobina ed eritrociti; incremento della frequenza cardiaca ed alterazioni della pressione arteriosa.

Studi di tollerabilità cronica

Dosaggi orali fino a circa 90 mg/kg/die per due anni sono stati ben tollerati dal topo.

In uno studio di 1 anno nel cane è stata indagata la tollerabilità sistemica di dosi di nimodipina sino a 6,25 mg/kg/die.

Dosi fino a 2,5 mg/kg sono risultate innocue, mentre 6,25 mg/kg hanno causato modificazioni elettrocardiografiche dovute a disturbi del flusso ematico miocardico. Comunque, a questo dosaggio non si sono riscontrate alterazioni istopatologiche a livello cardiaco.

Studi di Tossicità riproduttiva

Studi di fertilità nel ratto

Dosaggi fino a 30 mg/kg/die non hanno modificato la fertilità del ratto maschio e femmina né quella delle generazioni successive.

Studi di embriotossicità

La somministrazione di 10 mg/kg/die al ratto femmina durante l'embriogenesi non ha messo in evidenza effetti dannosi mentre dosaggi di 30 mg/kg/die e più hanno inibito la crescita inducendo un ridotto peso fetale e, a 100 mg/kg/die, hanno indotto un incremento delle morti embrionali intrauterine.

Gli studi di embriotossicità condotti nel coniglio con dosaggi orali fino a 10 mg/kg/die non hanno messo in evidenza alcun effetto teratogeno od embriotossico.

Sviluppo perinatale e post-natale nei ratti

Al fine di valutare lo sviluppo perinatale e post-natale sono stati condotti degli studi nel ratto con dosi fino a 30 mg/kg/die.

In uno studio con 10 mg/kg/die e più si è osservato un incremento della mortalità sia perinatale sia post-natale ed un ritardato sviluppo fisico. Tali risultati non sono stati confermati dagli studi successivi.

Studi specifici di tollerabilità

Cancerogenesi

In uno studio a vita nel ratto trattato per 2 anni con dosaggi fino 1800 parti per milione (circa 90 mg/kg/die) nel mangime, non si è evidenziato alcun potenziale oncogenico.

Analoghi risultati sono stati ottenuti nel topo trattato per 21 mesi in uno studio a lungo termine con 500 mg/kg/die per os.

Mutagenesi

La nimodipina è stata validata in numerosi studi di mutagenesi che non hanno messo in evidenza effetti mutageni di rilievo, di induzione genica e di mutazioni cromosomiche.

6. Informazioni farmaceutiche

6.1. Elenco degli eccipienti

compresse rivestite

cellulosa microgranulare, povidone, crospovidone, magnesio stearato, amido di mais, ipromellosa, macrogol 4000, titanio diossido (E171), ferro ossido giallo (E172)

gocce orali, soluzione

olio di ricino poliossidrilato idrogenato, alcool etilico

6.2. Incompatibilità

Nessuna nota

6.3. Periodo di Validità

compresse rivestite:	5 anni
gocce orali, soluzione:	5 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

compresse rivestite:	questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.
gocce orali, soluzione:	conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce/non conservare in frigorifero

6.5. Natura e contenuto del contenitore

<i>Compresse rivestite:</i>	36 compresse blister di PVC/alluminio o PVC-PVDC/alluminio o PP
<i>gocce orali, soluzione:</i>	flacone da 25 ml flacone di vetro bruno con tappo a vite e contagocce in vetro.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Teofarma S.r.l. – Via F.lli Cervi, 8 – 27010 Valle Salimbene (PV)

8. **Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

PERIPLUM 30 mg compresse rivestite	AIC 026214015
PERIPLUM 30 mg/ 0.75 ml gocce orali, soluzione	AIC 026214039

9. **Data della prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione**

Rinnovo autorizzazione: giugno 2010

10. **Data di revisione del testo:**

Dicembre 2024