



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** 1-47-6563-18-0

---

VISTO el Expediente N° 1-47-6563-18-0 del Registro de esta Administración Nacional; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma GEMINIS FARMACEUTICA S.A. solicita se autorice una nueva concentración para la especialidad medicinal denominada ACIVAL / NIMODIPINA MICRONIZADA 60 mg, para su forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, Certificado N° 40.482.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16.463, Decreto reglamentario N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios.

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma GEMINIS FARMACEUTICA S.A. para la especialidad medicinal que se denominarán ACIVAL FORTE la nueva concentración de NIMODIPINA MICRONIZADA 60 mg, para la forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, según lo detallado en el Anexo de Autorización de Modificaciones que se corresponde con GEDO N° IF-2022-84318996-APN-DFYGR#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Establécese que el Anexo de autorización de modificaciones forma parte integral de la presente disposición y deberá correr agregado al Certificado N° 40.482 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 3°.- Acéptanse el rótulo primario de ACIVAL FORTE que se corresponde con GEDO N° IF-2022-38427570-APN-DERM#ANMAT; rótulo secundario que se corresponde con GEDO N° IF-2022-38426497-APN-DERM#ANMAT; prospecto que se corresponden con GEDO N° IF-2022-38427681-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente que se corresponde con GEDO N° IF-2022-38427805-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Inscríbese la nueva concentración en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

ARTICULO 5°.- Regístrese, por Mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición, rótulo, prospecto, información para el paciente y anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expte. N° 1-47-6563-18-0

## Proyecto de Información para el Paciente

### **ACIVAL FORTE** **Nimodipina micronizada 60 mg** **Comprimidos Recubiertos**

#### **Comprimidos recubiertos**

Industria Argentina – Venta Bajo Receta

- Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas de enfermedad que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### **Contenido del prospecto**

1. ¿Qué es ACIVAL FORTE y para que se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar ACIVAL FORTE?
3. ¿Cómo tomar ACIVAL FORTE?
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de ACIVAL FORTE.
6. Información adicional.

#### **1. ¿Qué es ACIVAL FORTE y para que se utiliza?**

ACIVAL FORTE contiene nimodipina.

Nimodipina pertenece al grupo de los vasodilatadores periféricos y posee, esencialmente, un efecto vasodilatador (dilata las arterias del corazón) y antiisquémico cerebral (mejora el suministro de oxígeno al cerebro, por aumento del flujo sanguíneo cerebral).

ACIVAL FORTE está indicado en la prevención del deterioro neurológico ocasionado por vasoespasmo cerebral secundario a hemorragia subaracnoidea, un tipo de hemorragia cerebral por rotura de aneurisma (ensanchamiento o abombamiento anormal de una porción de una arteria, que tiene como consecuencia la debilidad en la pared de dicho vaso sanguíneo).

#### **2. ¿Qué necesitas saber antes de empezar a tomar ACIVAL FORTE?**

##### **No tome ACIVAL FORTE:**

Si es alérgico (hipersensible) a nimodipina o a cualquiera de los demás componentes del medicamento.



Emilio Martinelli  
Asesor Regulatorio  
Géminis Farmacéutica S.A.



Farm. Liliana H. Vallés  
Directora Técnica  
M.N. 13840 – M.P. 16175  
Géminis Farmacéutica S.A.

- Si está tomando alguno de los siguientes medicamentos antiepilépticos: fenobarbital, fenitoina o carbamazepina.
- Si está tomando rifampicina (antibiótico utilizado en el tratamiento de la tuberculosis).
- Si padece alguna enfermedad grave del hígado (p.ej.: cirrosis).

**Es importante que:**

Consulte a su médico antes de empezar a tomar ACIVAL FORTE si:

- Tiene alteraciones en la tensión arterial o está en tratamiento para disminuir la tensión arterial.
- Padece alguna enfermedad del riñón.
- Tiene retención de líquido en el cerebro (edema cerebral generalizado) o si existe una marcada presión dentro del cráneo.
- Ha sufrido algún traumatismo en el cerebro que haya producido un sangrado dentro del cráneo.
- Padece angina inestable (enfermedad en la que el corazón no recibe suficiente flujo de sangre y oxígeno y puede llevar a un ataque cardíaco) o si hace cuatro semanas que ha sufrido un infarto de miocardio agudo. En estas circunstancias su médico deberá valorar el posible beneficio frente al riesgo.
- Padece problemas del corazón del tipo de arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca (enfermedad en la que el corazón es incapaz de bombear suficiente sangre para cubrir las necesidades del organismo). En estas circunstancias su médico le realizara controles periódicos.

**Tenga en cuenta que:**

- Debe informar a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, suplementos vitamínicos o naturales.
- Ciertos medicamentos pueden interactuar con ACIVAL FORTE; en estos casos, su médico deberá ajustar la dosis o interrumpir el tratamiento con alguno de los medicamentos. Esto es especialmente importante en el caso de tomar:
  - Antiepilépticos como: fenitoina, fenobarbital o carbamazepina.
  - Medicamentos antihipertensivos (utilizados en el tratamiento de la tensión arterial alta).
  - Cimetidina (medicamento utilizado en el tratamiento de la úlcera de estómago).
  - Ácido valproico (utilizado en el tratamiento de la epilepsia).
  - Rifampicina (utilizada para el tratamiento de ciertas infecciones como la tuberculosis).
  - Antibióticos como eritromicina, quinupristina y dalfopristina.
  - Medicamentos antirretrovirales (utilizados en el tratamiento de la infección por VIH) como ritonavir y zidovudina.
  - Medicamentos antimicóticos para el tratamiento de las infecciones por hongos como ketoconazol.
  - Medicamentos antidepresivos como nefazodona, fluoxetina y nortriptilina.
  - No se recomienda la ingesta conjunta de jugo de pomelo y nimodipina, ya que podría resultar en una alteración de su eficacia.
  - Debe consultar a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.
- ACIVAL FORTE está contraindicado durante el embarazo y la lactancia, salvo prescripción médica. Si fuese imprescindible utilizar ACIVAL FORTE, su médico valorará la posibilidad de administrar este medicamento.



Emilio Martignoli  
Asuntos Regulatorios  
Géminis Farmacéutica S.A.



Karina H. Vallés  
Directora Técnica  
M.N. 13340 - M.P. 16175  
Géminis Farmacéutica S.A.

- No se recomienda el uso de ACIVAL FORTE en menores de 18 años ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia.
- En caso de sentirse mareado después de tomar nimodipina, no deberá conducir vehículos o manipular maquinaria.
- ACIVAL FORTE contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### 3. ¿Cómo tomar ACIVAL FORTE?

Siga exactamente las instrucciones de administración de ACIVAL FORTE indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. En general, el comprimido se ingiere entero sin masticar con ayuda de un poco de líquido (por ejemplo: un vaso de agua), excepto jugo de pomelo. ACIVAL FORTE debe tomarse fuera de las comidas. Como norma general la pauta de tratamiento es de 1 comprimido recubierto de nimodipina, 6 veces al día. El intervalo entre administración no debería ser inferior a 4 horas.

En pacientes con insuficiencia hepática, se informará al médico, que determinara la conveniencia de un reajuste de la dosis.

Su médico le indicará la duración del tratamiento con ACIVAL FORTE. No suspenda el tratamiento antes.

#### Si olvidó tomar ACIVAL FORTE

En caso de olvido de una dosis deberá ingerir el comprimido lo más pronto posible continuando el tratamiento de la forma prescrita. Sin embargo, cuando esté próximo a la siguiente toma, es mejor no tomar el comprimido olvidado y tomar el siguiente a la toma prevista.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

#### Si interrumpe el tratamiento con ACIVAL FORTE

Si interrumpe el tratamiento, consulte con su médico.

#### Si toma más ACIVAL FORTE del que debe

Los síntomas que puede experimentar son: disminución marcada de la tensión arterial, aumento o reducción de la frecuencia cardíaca, alteraciones gastrointestinales y náuseas.

#### ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4692-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA: (0221) 451-5555

Si tiene cualquier otra duda con el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.



Emila Martinielli  
Asuntos Regulatorios  
Géminis Farmacéutica S.A.



Farm. Ciliana H. Vallés  
Directora Técnica  
M.N. 13340 - M.P. 76175  
Géminis Farmacéutica S.A.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, ACIVAL FORTE puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas lo sufran.

Los efectos adversos, más o menos molestos, se manifiestan, en algunos pacientes, sobre todo al inicio del tratamiento.

Se han descrito los siguientes efectos adversos:

- Trombocitopenia (disminución en las cifras plaquetas), que se puede manifestar como moretones o sangrado fáciles.
- Reacciones de hipersensibilidad aguda: comprenden reacciones alérgicas leves o moderadas. Los síntomas clínicos asociados se relacionan con la piel (erupción).
- Dolores de cabeza.
- Cambios de la frecuencia cardiaca (arritmias cardiacas inespecíficas) como taquicardia (aumento de la frecuencia del latido cardiaco) o bradicardia (disminución de la frecuencia del latido cardiaco).
- Hipotensión (descenso de la tensión arterias) y vasodilatación, que pueden causarle sensación de desvanecimiento, como que va a desmayar.
- Náuseas.
- Íleo (obstrucción intestinal), que puede manifestarse con hinchazón abdominal, dolor abdominal, vómitos, gases, estreñimiento.
- Aumento transitorio de las enzimas hepáticas en las pruebas de laboratorio (incluye transaminasas, fosfatasa alcalina y -GT).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### 5. Conservación de ACIVAL FORTE

Extraer el comprimido recubierto del envase original inmediatamente antes de su administración. No utilice ACIVAL FORTE después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

conservar en lugar fresco, entre 15°C y 30°C. Proteger de la humedad y el calor.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web del ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

#### 6. Información adicional

El principio activo de ACIVAL FORTE es nimodipina. Cada comprimido recubierto contiene 60 mg de nimodipina.

Los demás componentes son: almidón de maíz, cellactosa, lactosa de compresión directa, Lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, croscarmelosa sódica y Opadry II.



Emilio Martignoli  
Asesor Regulatorio  
Géminis Farmacéutica S.A.



Liliana H. Vallés  
Directora Técnica  
M.N. 13340 - M.P. 16175  
Géminis Farmacéutica S.A.

**Presentación**

15, 30 y 60, comprimidos recubiertos.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 40.482

Directora Técnica: Farm. Liliana Vallés

LABORATORIO: GÉMINIS FARMACÉUTICA S.A

**ELABORADO EN:**

Galicia 2652/64/66 – CABA.

Le corbusier 2881, Área de promoción el triángulo, Malvinas Argentinas, Buenos Aires.

**FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN: 14/02/2022**



Emilio Martinelli  
Asesor Regulatorio  
Géminis Farmacéutica S.A.



Farm. Liliana H. Vallés  
Directora Técnica  
M.N. 13340 – M.P. 76175  
Géminis Farmacéutica S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** 6563-18-0 INFOMACION PARA EL PACIENTE prod. ACIVAL FORTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.04.20 17:44:00 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.04.20 17:44:00 -03:00

Proyecto de Rotulo Primario

**ACIVAL FORTE**  
**Nimodipina micronizada 60 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

**GEMINIS FARMACEUTICA S.A.**

Lote:  
Vencimiento:

  
Emilio Martignoli  
Asuntos Regulatorios  
Géminis Farmacéutica S.A.

  
Farm. Liliana H. Vallés  
Directora Técnica  
M.N. 13840 - M.P. 76175  
Géminis Farmacéutica S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** 6563-18-0 ROTULO PRIMARIO prod. ACIVAL FORTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.04.20 17:43:20 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.04.20 17:43:21 -03:00

Proyecto de Rotulo Secundario

**ACIVAL FORTE**  
**Nimodipina micronizada 60 mg**  
**Comprimidos Recubiertos**

**Industria Argentina**

**Venta Bajo Receta**

**FORMULA CUALI-CUANTITATIVA**

Cada comprimido de Acival FORTE contiene:

Nimodipina micronizada	60 mg
Lactosa de compresión directa	99,30 mg
Lauril sulfato de Sodio	2,40 mg
Dióxido de silicio coloidal	5,00 mg
Almidón glicolato de sodio	24,80 mg
Estearato de magnesio	9,30 mg
Cellactose 80	459,20 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (cP 15)	12,00 mg
Polietilenglicol 6000	2,00 mg
talco	4,00 mg
Dióxido de titanio	8,00 mg
Amarillo Ocaso Laca Aluminica 21%	0,16 mg

**ACCION TERAPEUTICA**

Bloqueantes de los canales de calcio, derivados de dihidropiridina.

Código ATC: C08CA06

**INDICACIONES:** Ver prospecto Adjunto.

**CONSERVACIÓN:** conservar en lugar fresco, entre 15°C y 30°C. Proteger de la humedad y el calor.

**POSOLÓGIA:** Ver prospecto adjunto.

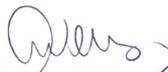
**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro: 40.482



Emilia Martinelli  
Asuntos Regulatorios  
Géminis Farmacéutica S.A.



Emilia H. Vallés  
Directora Técnica  
M.N. 13340 - M.P. 76175  
Géminis Farmacéutica S.A.

Directora Técnica: Farm. Liliana Vallés  
Géminis Farmacéutica S.A. – Av segunda Rivadavia 23333, Itzaingo, Buenos Aires, Argentina.

**ELABORADO EN:**

Galicia 2652/64/66 – CABA.

Le corbusier 2881, Área de promoción el triángulo, Malvinas Argentinas, Buenos Aires.

\*mismo texto para las presentaciones 15, 30 y 60, comprimidos recubiertos.



Emilio Martignoli  
Asuntos Regulatorios  
Géminis Farmacéutica S.A.



Farm. Liliana H. Vallés  
Directora Técnica  
M.N. 13340 – M.P. 76175  
Géminis Farmacéutica S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** 6563-18-0 ROTULO SECUNDARIO prod. ACIVAL FORTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.04.20 17:40:52 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.04.20 17:40:52 -03:00

Proyecto de prospecto

**ACIVAL FORTE**  
**Nimodipina micronizada 60 mg**  
**Comprimidos Recubiertos**

**Industria Argentina**

**Venta Bajo Receta**

**FORMULA CUALI-CUANTITATIVA**

Cada comprimido de ACIVAL FORTE contiene:

Nimodipina micronizada	60 mg
Lactosa de compresión directa	99,30 mg
Lauril sulfato de Sodio	2,40 mg
Dióxido de silicio coloidal	5,00 mg
Almidón glicolato de sodio	24,80 mg
Estearato de magnesio	9,30 mg
Cellactose 80	459,20 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa (cP 15)	12,00 mg
Polietilenglicol 6000	2,00 mg
talco	4,00 mg
Dióxido de titanio	8,00 mg
Amarillo Ocaso Laca Aluminica 21%	0,16 mg

**ACCION TERAPEUTICA**

Bloqueantes de los canales de calcio, derivados de dihidropiridina.

Código ATC: C08CA06

**FARMACOLOGÍA**

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 nimodipina. Nimodipina también posee propiedades neurofarmacológicas y psicofarmacológicas.

Las investigaciones realizadas en pacientes con alteraciones del flujo sanguíneo cerebral han demostrado que nimodipina dilata los vasos cerebrales. En general, el aumento de la perfusión es mayor en las regiones cerebrales

  
Emilio Martinelli  
Asesor Regulatorio  
Géminis Farmacéutica S.A.

011 2150 6625  
info@geminisfarmaceutica.com.ar  
www.geminisfarmaceutica.com.ar

  
Farm. Liliana H. Vallés  
Directora Técnica  
M.N. 13340 - M.P. 76175  
Géminis Farmacéutica S.A.

previamente dañadas o hipoperfundidas que en las regiones sanas. 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 la dihidropiridinas en las neuronas y han proporcionado evidencia adicional de los efectos neuronales directos de nimodipina.

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 absorba en situaciones de isquemia y en procesos degenerativos neonales.

En pacientes con trastornos cognitivos asociados al envejecimiento, (trastornos de memoria, concentración, deterioro del rendimiento intelectual), con cambios efectivos (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 completo. El principio activo 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 (3x30 mg/día), las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) son de 7,3 – 43,2 mg/ml en individuos de edad avanzada, alcanzándose estas 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  $16 \pm 8$  mg/ml y  $31 \pm 12$  mg/ml, respectivamente. La concentración plasmática máxima y el área bajo la curva aumentan proporcionalmente a la dosis hasta la dosis máxima estudiada (90mg).

El 97-99% de 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 ese sentido. Se ha demostrado en ratas que la nimodipina y/o sus metabolitos aparecen en la leche materna a una concentración mucho mayor que 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, 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  $3^{a}4$  del citocromo P450, principalmente, mediante la deshidrogenación del anillo dihispiridico 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.



Emica Martinelli  
Asesor Regulador  
Géminis Farmacéutica S.A.



Liliana H. Vallés  
Directora Técnica  
M.N. 13340 - M.P. 76175  
Géminis Farmacéutica S.A.

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 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%.

## INDICACIONES

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

## POSOLÓGIA DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN.

### **Posología**

La posología recomendada es de 1 comprimido 60 mg, 6 veces al día (6x 60 mg de nimodipina diarios) después de completar el tratamiento de 5 a 14 días con nimodipina solución para infusión.

En pacientes que desarrollen reacciones adversas, si es necesario, se reducirá la dosis o se interrumpirá el tratamiento.

Cuando se coadministren inhibidores de CYP 3A4 o inductores de esta isoenzima, convendrá, en algunos casos, adaptar la posología.

### **Insuficiencia hepática:**

Este medicamento debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Las alteraciones graves de la función hepática, en concreto la cirrosis, pueden aumentar la biodisponibilidad de nimodipina 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.

### **Población pediátrica:**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de nimodipina en pacientes menores de 18 años.

### **Forma de administración:**



Emílio Martignoli  
Asuntos Regulatorios  
Géminis Farmacéutica S.A.



Liliana H. Vallés  
Directora Técnica  
M.N. 13340 - M.P. 16175  
Géminis Farmacéutica S.A.

Se recomienda administrar los comprimidos de nimodipina durante unos 7 días después de completar el tratamiento de 5 a 14 días con nimodipina solución para infusión.

En general, los comprimidos se ingerirán sin masticar con un poco de líquido fuera de las comidas. Debe evitarse el jugo de pomelo.

El intervalo entre dosis sucesivas debe ser 4 horas / y nunca inferior a 4 horas).

**Duración del tratamiento:**

Después de finalizar el tratamiento con la infusión, se recomienda continuar con la administración oral de nimodipina, 60 mg cada 4 hs durante 7 días (6 x 60 mg de nimodipina diarios).

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a la nimodipina o a alguno de los excipientes del producto.

No debe administrarse juntamente con Rifampicina o con antiepilépticos con fenobarbital, fenitoina o carbamazepina ya que la eficacia de nimodipina puede verse significativamente reducida con el uso de estos medicamentos.

Insuficiencia hepática grave.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

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 utilizara con precaución en casos de retención hídrica del tejido cerebral (edema cerebral generalizado) o si existe una hipertensión intracraneal marcada.

Nimodipina no debe ser utilizada en pacientes con hemorragia subaracnoidea de origen traumático al no haberse establecido una relación riesgo/beneficio positivo ni identificado al 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 electrocardiografica si el medicamento se prescribe a pacientes que padecen una insuficiencia cardiaca evolucionada o problemas en la conducción intracardiaca.



Emilio Martinelli  
Asesor Regulatorio  
Géminis Farmacéutica S.A.



Karina H. Vallés  
Directora Técnica  
M.N. 11340 – M.P. 16175  
Géminis Farmacéutica S.A.

Nimodipina se metaboliza a través del sistema del citocromo P450 3A4. Por eso, los fármacos que inhiben este sistema enzimático pueden alterar el primer paso o el aclaramiento de la nimodipina.

Los fármacos que son inhibidores conocidos del sistema P450 3A4 y que, en consecuencia, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la nimodipina son: antibióticos (p. ej. Citromicina, 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 calproico.

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

Los comprimidos de ACIVAL FORTE contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

## INTERACCIONES

### ***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 juntamente con la Rifampicina. En suma, está contraindicado el uso de nimodipina junto con Rifampicina.

### ***Antiepilépticos, como fenobarbital, fenitoina o carbamazepina, inductores del sistema del citocromo P450 3A4.***

La administración crónica previa de los antiepilépticos: fenobarbital, fenitoina o carbamazepina reduce notablemente la biodisponibilidad de la nimodipina administrada por vía oral. Así pues, está contraindicado el uso simultáneo de nimodipina por vía oral y estos antiepilépticos.

Si se coadmintran los siguientes inhibidores del sistema del citocromo P450 3A4, debe controlarse la presión arterial y, si fuera necesario, se adaptar 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 de citocromo P450 3A4. Por lo que no cabe destacar, la posibilidad



Emilio Martignoli  
Asesor Regulatorio  
Géminis Farmacéutica S.A.



Farm. Liliana H. Vallés  
Directora Técnica  
M.N. 13940 - M.P. 76175  
Géminis Farmacéutica S.A.

de interacción. Así pues, los macrólidos no deben asociarse a la nimodipina. La azitromicina, aunque emparentada estructuralmente con el grupo de los antibióticos macrolidos, no inhibe la 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 destacar la posibilidad de un aumento importante y clínicamente relevante de las concentraciones plasmáticas de nimodipina si se coadministra esta con estos inhibidores de la proteasa.

***Antimicóticos azoticos (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 azolicos inhiben, como se sabe, el sistema del citocromo P450 3A4 y se han notificado diversas interacciones con otros antagonistas del calcio de tipo dihidropiridinico. Así pues, si se administran junto con la nimodipina por vía oral, no se pueden 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 nimodipina y la nefazodona. Este antidepresivo es un potente inhibidor de la CYP 3A4. Así pues, no cabe destacar un posible aumento de las concentraciones plasmáticas de la nimodipina si se coadministra con la nefazodona.

***Fluoxetina***

La administración concomitante de nimodipina y fluoxetina elevo las concentraciones plasmáticas del primero en un 50%. La exposición a la fluoxetina se redujo notablemente, mientras que se modificaron las concentraciones del metabolismo activo norfluoxetina.

***Quinupristina/dalfopristina***

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

***Cimetidina***

La administración simultanea del antagonista H2 cimetidina puede elevar las concentraciones plasmáticas de nimodipina.

***Ácido valproico***

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



Emilio Martignoli  
Asesor Regulatorio  
Géminis Farmacéutica S.A.



Farm. Eliana H. Vallés  
Directora Técnica  
M.N. 13340 - M.P. 76175  
Géminis Farmacéutica S.A.

## OTRAS INTERACCIONES

### **Nortriptilina**

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

### **Efectos de la nimodipina sobre otros fármacos:**

#### **Fármacos antihipertensivos**

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 (IV) y de nimodipina, en bolus IV ocasionó un aumento significativo del área bajo la curva de concentración de la Zidovudina, mientras que el volumen de distribución y el aclaramiento disminuyeron significativamente.

#### **Jugo de pomelo**

El jugo de pomelo inhibe la CYP 3A4. La administración de antagonistas del calcio de tipo dihidropiridínico mas el jugo de pomelo eleva las concentraciones plasmáticas y prolonga la acción de la nimodipina debido a que reduce el metabolismo de primer paso o 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

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 el 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 espermatocítica. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en un tratamiento de corta duración.



Emilio Martignoli  
Asuntos Regulatorios  
Géminis Farmacéutica S.A.



Liliana H. Vallés  
Directora Técnica  
M.N. 13340 - M.P. 16175  
Géminis Farmacéutica S.A.

## EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

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

## REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos con nimodipina para la indicación de hemorragia subaracnoidea de origen aneurismático, y clasificadas según las categorías de frecuencia de CIOMS III, se enumeran a continuación:

Clasificación de órganos del sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
	$\geq 1/100$ a $< 1/10$	$\geq 1/1.100$ a $1/100$	$\geq 1/10.000$ a $> 1/1.000$	$\leq 1/10.000$
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia		
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones alérgicas, Erupción		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea		
Trastornos cardiacos		Taquicardia	Bradycardia	
Trastornos vasculares		Hipertensión Vasodilatación		
Trastornos gastrointestinales		Nauseas	Ileo	
Trastornos hepatobiliares			Aumento pasajero de las enzimas hepáticas	



Emilda Martínelli  
Asuntos Regulatorios  
Géminis Farmacéutica S.A.



Farm. Eliana H. Vallés  
Directora Técnica  
M.N. 13340 - M.P. 76175  
Géminis Farmacéutica S.A.

## **SOBREDOSIS**

Los síntomas previsible de una sobredosis aguda son una disminución marcada de la presión arterias, o bradicardia, y después de la administración oral, molestias gastrointestinales y nauseas.

En caso de sobredosis aguda, se interrumpirá inmediatamente el tratamiento con nimodipina. 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 GUTIERREZ:** TELEFONO: (011) 4692-6666/2247

**HOSPITAL A. POSADAS:** TELEFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

**CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA:** TELEFONO: (0221) 451-5555

**CONSERVACIÓN:** conservar en lugar fresco, entre 15°C y 30°C. Proteger de la humedad y el calor.

**PRESENTACIÓN:** Envases conteniendo 15, 30 y 60, comprimidos recubiertos.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

**CERTIFICADO N°40.482**

**LABORATORIO:** Géminis Farmacéutica S.A. – Av. Segunda Rivadavia 23.333, Ituzaingo, provincia de Buenos Aires, Argentina.

**DIRECTORA TÉCNICA:** Farm. Liliana Vallés

**ELABORADO EN:**

Galicia 2652/64/66 – CABA.

Le corbusier 2881, Área de promoción el triángulo, Malvinas Argentinas, Buenos Aires.

**FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN: 14/02/2022**



Emílio Martinelli  
Asesor Regulatorio  
Géminis Farmacéutica S.A.



Farm. Liliana H. Vallés  
Directora Técnica  
M.N. 13340 – M.P. 76175  
Géminis Farmacéutica S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** 6563-18-0 Prospecto prod. ACIVAL FORTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.04.20 17:43:41 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.04.20 17:43:42 -03:00