



RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	NIMODIPINO
Forma farmacéutica:	Solución inyectable para infusión IV
Fortaleza:	10 mg/50 ml.
Presentación:	Estuche por 1 vial de vidrio ámbar con 50 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	MANA PHARMA, SL., Madrid, España.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	KWALITY PHARMACEUTICALS LTD., Amritsar, India. Producto terminado
Número de Registro Sanitario:	022-23D2
Fecha de Inscripción:	19 de junio de 2023.
Composición:	
Cada mL contiene:	
Nimodipino	10,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 8 a 25° C. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

El nimodipino está indicado para el tratamiento de los déficits neurológicos isquémicos después de una hemorragia subaracnoidea por aneurisma .

Contraindicaciones:

Nimodipino solución inyectable no debe ser usado en casos de hipersensibilidad a nimodipino o a cualquier de los excipientes.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

El nimodipino debe usarse con cuidado cuando hay edema cerebral o presión intracraneal severamente elevada. Aunque no se ha demostrado que el tratamiento con nimodipino esté asociado con aumentos en la presión intracraneal, supervisión cercana es recomendada en

estos casos o cuando el contenido en agua del tejido cerebral es elevado (edema cerebral generalizado).

Se requiere precaución en pacientes con hipotensión (presión sanguínea sistólica menor de 100 milímetro Hg).

En pacientes con angina inestable o dentro de las primeras 4 semanas después de un infarto agudo de miocardio, los médicos deben considerar el riesgo potencial (p.ej perfusión arterial coronaria reducida e isquemia miocárdica) versus el beneficio (p.ej mejora de la perfusión cerebral).

Debe ser disminuida la utilización de la droga en pacientes cirróticos que reciben nimodipino y por lo tanto la supervisión cercana de la presión sanguínea es recomendada en estos pacientes

La elevación transitoria de las enzimas del hígado puede ocurrir durante la administración intravenosa; esto generalmente revierte a la normalidad en la finalización del tratamiento.

La solución inyectable contiene 17% macrogol 400; este debería ser tomado en cuenta durante tratamiento.

La función renal poder deteriorarse al utilizarse simultáneamente drogas potencialmente nefrotóxicas (p.ej aminoglucósidos , cefalosporinas , furosemida), y también en pacientes cuya función ya está dañada.. La función renal debe ser monitorizada con cuidado en semejante casos, y si se encontró deterioro la discontinuación del tratamiento debería ser considerada. (Ver Sección Interacciones).

Nimodipino contiene etanol

Una dosis de 10 ml de este medicamento administrado por hora a un adulto de 70 kg de peso resultaría en exposición a 28 mg/kg/hora de etanol que puede provocar un aumento de la concentración de alcohol en sangre (BAC) de aproximadamente 4 mg/100 ml. A modo de comparación, para un adulto. Bebiendo a vaso de vino o 500 ml de cerveza, el BAC es probable que sea cercano a 50 miligramos/100 mililitros Coadministración con medicamentos que contiene p.ej propileno glicol o etanol puede dirigir a acumulación de etanol e inducir efectos adversos, en particular en niños pequeños con una capacidad metabólica baja o inmadura..

Dado que este medicamento es generalmente administrado despacio por infusión continua, los efectos del alcohol pueden ser reducidos.

El contenido de etanol de nimodipino puede ser dañino para aquellos que sufren alcoholismo o metabolismo dañado del alcohol y debe tenerse en cuenta en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia y en niños más pequeños. La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos (Ver Sección Interacciones).

Nimodipino contiene sodio

Este producto medicinal contiene 23 miligramos sodio por 50 ml botella, equivalente a 1.15 % del consumo diario máximo recomendado de la OMS de 2 gramos de sodio para un adulto.

Nimodipino solución inyectable reacciona con cloruro de polivinilo (CLORURO DE POLIVINILO). Polietileno o polipropileno son los materiales de plástico recomendados a ser usados durante la infusión de nimodipino. Los tubos de polietileno son suministrados con viales de 50 ml de nimodipino solución inyectable. Las recomendaciones en el uso de materiales durante la infusión de nimodipino debe ser estrictamente unido a, con solo polietileno o polipropileno tubos ser adecuado.

Nimodipino no debería ser usado en forma concentrada.

Efectos indeseables:

Las frecuencias de reacciones adversas notificadas con nimodipino que se resumen en las siguientes tablas se basan en ensayos clínicos con nimodipino. Dentro cada frecuencia agrupamiento, los efectos adversos son presentados en orden de decreciente gravedad.

Las frecuencias se definen como:

muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),

poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), extraño ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy extraño ($< 1/10,000$).

Mesa 01: ADR

Sistema Organo Clase(MedDRA)	Poco común	Extraño
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmune	Reacción alérgica Erupción	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	
Trastornos cardiacos	Taquicardia	bradicardia
Trastornos vasculares	Hipotensión Vasodilatación	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Íleo
Trastornos hepato biliares		Aumento transitorio de enzimas en el hígado
Trastornos generales y en el lugar de administración.		Reacciones en el lugar de inyección e infusión (tromboflebitis)

Posología y modo de administración:

Posología

Dosis recomendada - Hemorragia subaracnoidea por aneurisma:

Durante las dos primeras horas de tratamiento, se debe infundir 1 mg de nimodipino , es decir, 5 ml de solución de nimodipino (unos 15 microgramos/kg pc /h), cada hora a través de un catéter central. Si se tolera bien, la dosis debe aumentarse después de dos horas a 2 mg de nimodipino , es decir, 10 ml de solución de nimodipino por hora (alrededor de 30 microgramos/kg pc /h), siempre que no se observe una disminución grave de la presión arterial.

Los pacientes con un peso corporal inferior a 70 kg o con presión arterial inestable deben comenzar con una dosis de 0,5 mg de nimodipino por hora (2,5 ml de solución de nimodipino , o menos si es necesario).

Hemorragia subaracnoidea aneurismática USO PROFILÁCTICO

La terapia intravenosa debe iniciarse a más tardar 4 días después de la hemorragia y continuarse durante el período de máximo riesgo de vasoespasma, es decir, hasta 10-14

días después de la hemorragia. Esto debe continuar durante al menos cinco días hasta un máximo de 10 a 14 días.

Si durante la administración profiláctica de nimodipino se trata quirúrgicamente el origen de la hemorragia, se debe continuar el tratamiento intravenoso con nimodipino después de la operación durante al menos 5 días.

Después del final de la terapia de infusión, se recomienda continuar con la administración oral de 6 x 60 mg de nimodipino al día a intervalos de cuatro horas durante unos 7 días más.

Si se produce isquemia cerebral durante la administración profiláctica, el tratamiento con tabletas puede continuarse hasta completar el período de tratamiento de 21 días o sustituirse por una solución de nimodipino (dosis como se indicó anteriormente). La solución de nimodipino se puede usar con o sin pretratamiento con comprimidos de nimodipino. En el caso de que los comprimidos de nimodipino y la solución inyectable de nimodipino se administren secuencialmente, la duración total del tratamiento no debe exceder los 21 días. La solución de nimodipino no debe administrarse durante más de 14 días. La solución de nimodipino y los comprimidos no deben utilizarse de forma concomitante.

USO TERAPÉUTICO

Si ya existen alteraciones neurológicas isquémicas causadas por vasoespismo después de una hemorragia subaracnoidea aneurismática, el tratamiento debe iniciarse lo antes posible y continuarse durante al menos 5 días hasta un máximo de 14 días.

Se recomienda la administración oral de 6 x 60 mg de nimodipino por día a intervalos de cuatro horas durante 7 días.

Si durante la administración terapéutica de Nimodipino, el origen de la hemorragia se trata quirúrgicamente, el tratamiento intravenoso con Nimodipino debe continuarse después de la operación durante al menos 5 días.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de nimodipino en pacientes menores de 18 años no ha sido demostrada.

Modo de administración

El nimodipino se administra como una infusión IV continua a través de un catéter central usando una bomba de infusión. Debe conectarse a una llave de paso de tres vías utilizando la línea de infusión provista. Se debe utilizar la llave de paso de tres vías para conectar el tubo de polietileno de nimodipino con la línea de coinfección y el catéter central. (La llave de paso debe permitir el flujo concomitante de la solución de nimodipino y una solución de coinfección). La solución de nimodipino debe administrarse con una infusión conjunta a una velocidad de 40 ml/h de cloruro de sodio al 0,9 %, glucosa al 5 %, solución de Ringer. Solución de lactato, solución de Ringer lactato con magnesio, dextrano 40, poli[O-2-hidroxietil] almidón al 6 %, albúmina humana al 5 %, sangre o manitol al 10 % en una proporción de aproximadamente 1:4

(Nimodipino : co -infusión), que se conecta al segundo puerto de la llave de paso de tres vías antes de su conexión con el catéter de la línea central.

El nimodipino no debe mezclarse con otros medicamentos, por lo que no debe agregarse a una bolsa o botella de infusión que contenga otros medicamentos.

El Nimodipino se puede usar durante la anestesia, la angiografía o los procedimientos quirúrgicos.

Durante la cirugía, se puede instilar intracisternalmente una solución diluida de nimodipino recién preparada (1 ml de solución para perfusión de nimodipino y 19 ml de solución de Ringer) calentada hasta la temperatura de la sangre.

Esta solución diluida de nimodipino debe utilizarse inmediatamente después de su preparación.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

La solución inyectable de nimodipino no debe administrarse concomitantemente con comprimidos de nimodipino .

Medicamentos que afectan a el nimodipino:

Nimodipino es metabolizado a través del citocromo P450 3A4 sistema, ambos situados en la mucosa intestinal y en el hígado. Drogas que se sabe que inhiben o inducen este sistema enzimático (p. ej., eritromicina, ketoconazol , itraconazol , fluconazol , indinavir , ritonavir y saquinavir) pueden, por tanto, alterar el primer paso o el aclaramiento de nimodipino . Si la administración conjunta de nimodipino y una de estas drogas es inevitable entonces la presión arterial del paciente debería ser supervisada.

Fluoxetina

La administración concomitante de nimodipino y fluoxetina elevó las concentraciones plasmáticas del primero en un 50%. La exposición a la fluoxetina se redujo notablemente.

Nortriptilina

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

Efectos de nimodipino con otro drogas:

Sangre presión encapotado drogas

El nimodipino puede aumentar la presión sanguínea encapotado efecto de concomitante antihipertensivos, tales como

Diuréticos

Bloqueadores beta

AS inhibidores

Antagonistas A1

Otro calcio antagonistas

Agentes bloqueantes alfa-adrenérgicos

Inhibidores PDE5

Alfa-metildopa

Sin embargo, si una combinación de este tipo demuestra ser inevitable es necesaria la supervisión cuidadosa del paciente en particular.

La administración simultánea de bloqueadores beta puede llevar a la potenciación mutua de la acción negativa ionotrópica, llevando en último lugar a un fallo de descompensación del corazón.

La función renal puede deteriorarse si drogas potencialmente tóxicas (p.ej aminoglucósidos , cefalosporinas , furosemida) son dadas simultáneamente y también en pacientes cuya función renal ya está alterada. La función renal debe ser monitoreada cuidadosamente en semejante casos y si se encontró deterioro la discontinuación del tratamiento debería ser considerado.(Ver Sección Advertencias y Precauciones).

Zidovudina

En un estudio con monos, la administración simultánea del fármaco anti-VIH zidovudina IV y en bolo de nimodipino IV resultó para zidovudina en significativamente más alto ABC, mientras el volumen de distribución y autorización eran significativamente reducido. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción, pero dado que se sabe que el perfil de efectos secundarios de la zidovudina está relacionado con la dosis, esta interacción debería ser considerada en pacientes que reciben nimodipino y zidovudina concomitantemente.

Otras formas de interacción:

Dado que nimodipino solución inyectable contiene 23.7% de volumen de etanol (alcohol), interacciones con incompatible con el alcohol drogas debería ser tomado en consideración (ver Sección Advertencias y Precauciones).

La administración concomitante de drogas antiepilépticas (fenobarbital, fenitoína o carbamazepina) administradas oralmente reduce marcadamente la biodisponibilidad de nimodipino.

La administración simultánea de cimetidina o valproato de sodio puede dirigir a un aumento en la concentración plasmática de nimodipino.

El consumo de jugo de pomelo no es recomendable en combinación con nimodipino ya que puede resultar en un aumento de los niveles plasmáticos de nimodipino debido a la inhibición del metabolismo oxidativo de dihidropiridinas.

Interacciones que no existen

No hay evidencia de la potencial interacción entre nimodipino y haloperidol.

La administración oral concomitante de nimodipino y diazepam, digoxina , glibenclamida , indometacina , ranitidina y warfarina hizo no reveló ninguna potencial interacción mutua.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo:

No hay estudios buenos y adecuados revisados en mujer embarazada. La seguridad de este producto medicinal para usar en el embarazo en humanos no está establecida.

Los estudios en animales de experimentación tras la administración oral son insuficientes para evaluar la seguridad con respecto a la reproducción, desarrollo del embrión o feto, el curso de gestación, y peri - y postnatal desarrollo. Los estudios toxicológicos reproductivos en animales después de la administración oral no mostraron ningún efecto teratogénicos . Por lo tanto, si la solución para perfusión de nimodipino va a ser administrado durante el embarazo, los beneficios y los riesgos potenciales deben sopesarse cuidadosamente de acuerdo con la gravedad de la imagen clínica.

Lactancia:

El nimodipino y sus metabolitos aparecen en la leche humana en concentraciones del mismo orden de magnitud. Las madres lactantes deben ser avisadas de no amamantar cuando esté usando esta droga.

Fertilidad:

En casos únicos de fertilización *in vitro*, los antagonistas del calcio se han asociado con cambios bioquímicos reversibles en el espermatozoides eso puede resultar en una función dañada del espermatozoides. La relevancia de este hallazgo en el tratamiento a corto plazo es desconocida.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

En teoría, la posibilidad de la ocurrencia del mareo como efecto secundario y la cantidad de alcohol en este producto medicinal puede afectar la capacidad del paciente para conducir y

utilizar maquinaria. Sin embargo, es poco probable que esto tenga relevancia clínica en pacientes que reciban nimodipino solución inyectable.

Sobredosis:

Síntomas de sobredosis aguda iniciales son disminución marcada de la presión sanguínea, taquicardia, bradicardia y (tras la administración oral) malestar gastrointestinal y náuseas.

En el evento de sobredosis aguda, el tratamiento con nimodipino debe ser interrumpido inmediatamente. Las medidas de emergencia deberían regirse por los síntomas. Si la sustancia se ingirió por vía oral, se debe realizar un lavado gástrico con adición de carbón. Considerado como una medida terapéutica de emergencia. Si hay una caída marcada en la presión arterial, la dopamina o la noradrenalina pueden ser administrados por vía intravenosa.

Dado que no se conoce un antídoto específico, el tratamiento posterior para otros efectos secundarios debería ser gobernado por los síntomas más llamativos.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC código: C08CA06

Grupo farmacoterapéutico: Sistema cardiovascular, Bloqueadores de canales de calcio, Bloqueadores selectivos de los canales de Calcio con efecto principalmente vascular, Derivados de la dihidropiridina.

Nimodipino es un bloqueador del canal de Calcio del grupo de dihidropiridinas con actividad preferente en los vasos cerebrales nimodipino aumenta la perfusión cerebral, particularmente en áreas mal perfundidas, por dilatación arterial, un efecto que es proporcionalmente mayor en vasos más grandes que en pequeños.

El nimodipino tiene una actividad cerebral predilecta anti- vasoconstrictora y anti- isquémica. Vasoconstricciones provocadas *in vitro* por diversas sustancias vasoactivas (p. ej., serotonina, prostaglandinas e histamina) o por la sangre y los productos de degradación de la sangre pueden ser impedido o eliminado por nimodipino _ nimodipino también tiene neurofarmacológico y psicofarmacológico propiedades.

Investigaciones en pacientes con alteraciones agudas en el flujo sanguíneo cerebral han mostrado que nimodipino dilata los vasos sanguíneos cerebrales y promueve el flujo sanguíneo cerebral. El aumento de la perfusión es por regla general mayor en pacientes con regiones cerebrales previamente dañadas o subperfundidas que en regiones saludables.

El daño neurológico isquémico en pacientes con hemorragia subaracnoidea y la tasa de mortalidad son significativamente reducidos por nimodipino.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La solución inyectable de nimodipino es 100% disponible en tejidos como el periférico venoso sangre acepta la droga a los pulmones y corazón y de allá a todos los órganos.

Absorción

La sustancia activa nimodipino oralmente administrada es prácticamente completamente absorbido. El pico plasmático de concentración y el área bajo la curva aumentan proporcionalmente a la dosis arriba a el más alto dosis bajo prueba (90 mg).

Distribución

El volumen de distribución (V_s , 2 compartimiento modelo) para administración intravenosa es calculada para ser 0,9-1,6 l/kg peso corporal. El total (sistémico) autorización es 0,6-1,9 l/h/kg. El 97 - 99% del nimodipino se une a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación

El nimodipino se elimina metabólicamente a través del sistema del citocromo P450 3A4. El nimodipino se elimina como metabolitos, principalmente por deshidrogenación del anillo de dihidropiridina y O- desmetilación oxidativa. La desesterificación oxidativa, hidroxilación de los grupos 2- y 6-metilo y la glucuronidación como reacción de conjugación son otros pasos metabólicos importantes.

Eliminación

Los efectos en las enzimas del hígado por inducción o inhibición son desconocidos. En humanos los metabolitos son excretados acerca del 50% renalmente y 30% en el bilis. Atribuido a la extensa primera fase metabólica (aproximadamente 85-95 %) la biodisponibilidad absoluta es 5-15 %

Linealidad/no linealidad

La eliminación cinética es lineal. La vida media para nimodipino es entre 1.1 y 1.7 horas. La semivida final de 5-10 horas no es importante para establecer el intervalo de dosificación para el producto medicinal.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis únicas y repetidas, genotoxicidad, carcinogenicidad y fertilidad masculina y femenina. Sin embargo, varios hallazgos preclínicos pueden ser relevantes para el médico prescriptor. En un estudio de toxicidad crónica con dosis repetidas en perros, las dosis de 1 y 2,5 mg/kg/día demostraron ser toleradas sin efecto adverso. Sin embargo, en la más alta dosis de 6.25 mg/kg/día, cambios significativos en ECG eran análogos a alteraciones en el flujo sanguíneo miocárdico, pero no hubo indicios de daño histopatológico en el corazón. En ratas embarazadas, las dosis de 30 mg/kg/día y superiores inhibieron el crecimiento fetal y dieron como resultado una reducción del peso fetal. A 100 mg/kg/día ocurrió embriofetalidad. No se observó evidencia de teratogenicidad. En conejos, sin embriotoxicidad y teratogenicidad. Ocurrió en dosis de hasta 10 mg/kg/día. En un estudio peri -postnatal en ratas, la mortalidad y el retraso en el desarrollo físico fueron observados en dosis de 10 mg/kg/día y más altas. Las recomendaciones no eran confirmadas en estudios subsecuentes.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 19 de junio de 2023.