

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NIMODIPINO ALTAN 0,2 mg/ml solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 0,2 mg de nimodipino.

El frasco de 50 ml contiene 10 mg de nimodipino.

Descripción general

Excipiente(s) con efecto conocido

1 ml de solución contiene 200 mg de etanol (96%).

El frasco de 50 ml contiene 10,0 g de etanol (96%)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución transparente, ligeramente amarillenta de pH comprendido entre 6,0 y 7,5.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Infusión intravenosa

El tratamiento se inicia con una infusión intravenosa continua de 1 mg/h de nimodipino (5 ml de Nimodipino Altan/hora), aproximadamente 15 microgramos/kg/h durante 2 horas. Si se tolera bien, y no se observan descensos pronunciados de la presión arterial, al cabo de 2 horas se aumenta la dosis a 2 mg/h de nimodipino (10 ml de Nimodipino Altan/hora), aproximadamente 30 microgramos/kg/h. En pacientes con peso corporal inferior a 70 kg o presión arterial inestable, debería iniciarse el tratamiento con dosis de 0,5 mg/h de nimodipino (2,5 ml de Nimodipino Altan/hora), o menos si se considera necesario.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática:

Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección 4.4)

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min.):

Deberá administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.4).

Hemorragia subaracnoidea traumática

No se recomienda ya que no se ha establecido una relación beneficio-riesgo positiva (ver sección 4.4).

Población pediátrica

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

Forma de administración

- Infusión intravenosa continua:

Este medicamento se administra en forma de infusión intravenosa continua a través de un catéter central conectado a una bomba de infusión empleando una llave de tres vías junto con alguna de las siguientes soluciones: Glucosa al 5%, Cloruro de sodio al 0,9%, Ringer lactato, Ringer lactato con magnesio o Dextrano 40 o HAES® poli(O-2- hidroxietil) almidón al 6 % en una relación de aprox. 1:4 (nimodipino: co-infusión). También, el manitol o la albúmina o la sangre humana son adecuados para la infusión simultánea.

Nimodipino Altan no se añadirá a una bolsa o frasco de infusión y no se mezclará con otros medicamentos (ver sección 6.2). La solución debe extraerse del frasco mediante una jeringa. A continuación colocar la jeringa sin aguja en una bomba de infusión a jeringa y conectar ésta con la llave de tres vías mediante un tubo de polietileno. No utilizar tubos de PVC estándar (ver sección 6.2). A su vez conectar en la llave de tres vías, el tubo de la co-infusión y el catéter central. Nimodipino se puede utilizar durante la anestesia, cirugía y angiografía cerebral.

En los pacientes en los cuales la administración de un volumen adicional de fluidos no fuera recomendable o pudiera estar contraindicado, se puede administrar la solución para perfusión a través de un catéter central, sin utilizar una coinfusión.

Duración del tratamiento:

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

Si durante la administración de nimodipino, el origen de la hemorragia es tratado quirúrgicamente, se continuará el tratamiento i.v. con nimodipino en el período postoperatorio durante al menos 5 días.

Después de finalizar la infusión, se recomienda continuar con la administración oral de nimodipino comprimidos 60 mg cada 4 horas (6 x 60 mg de nimodipino diarios) durante 7 días aproximadamente.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo u otras dihidropiridinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

A pesar de que el tratamiento con nimodipino no ha sido asociado con aumentos en la presión intracraneal, se utilizará con precaución en casos de retención hídrica del tejido cerebral (edema cerebral generalizado) o si existe una hipertensión intracraneal marcada.

Nimodipino no debe ser utilizado en pacientes con hemorragia subaracnoidea de origen traumático al no haberse establecido una relación beneficio/riesgo positiva ni identificado el grupo de pacientes susceptibles de obtener un beneficio con el uso de nimodipino en esta indicación.

Una función hepática alterada, puede aumentar la biodisponibilidad del nimodipino debido 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 (ver sección 4.2).

La función renal puede verse alterada si se administra nimodipino solución para perfusión simultáneamente con medicamentos potencialmente neurotóxicos (p.ej. aminoglucósidos, cefalosporinas, furosemida), así como en pacientes que ya tengan la función renal alterada. En estos casos se deberán realizar controles de la función renal y si se produce un deterioro renal se deberá considerar la posible suspensión del tratamiento (ver sección 4.5).

En pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular < 20 ml/min) deberá evaluarse cuidadosamente la necesidad del tratamiento y se realizarán controles de la función renal a intervalos regulares (ver sección 4.2).

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 electrocardiográfica si el medicamento se prescribe a pacientes que padecen una insuficiencia cardíaca evolucionada o problemas en la conducción intracardiaca.

Excipientes

Este medicamento contiene 24% v/v de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 200 mg por ml.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo o alteración en el metabolismo del alcohol.

El contenido de alcohol debe tenerse en cuenta en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos (ver sección 4.5).

La cantidad de alcohol de este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) de sodio por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que afectan a nimodipino

La administración simultánea del antagonista de los receptores H₂ cimetidina o del anticonvulsivante ácido valproico aumenta la concentración máxima plasmática y la biodisponibilidad de nimodipino.

La administración concomitante de nimodipino y fluoxetina elevó las concentraciones plasmáticas del primero en un 50%. La exposición a la fluoxetina se redujo notablemente, mientras que no se modificaron las concentraciones del metabolito activo norfluoxetina.

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 en otros medicamentos

El nimodipino 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.

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

La función renal puede verse alterada si se administra nimodipino solución para perfusión simultáneamente con medicamentos potencialmente nefrotóxicos (p. ej., aminoglucósidos, cefalosporinas, furosemida) así como en pacientes que ya tengan la función renal alterada. En estos casos se deberán realizar controles de la función renal y si se produce un deterioro renal se deberá considerar la posible suspensión del tratamiento (ver sección 4.4).

En un estudio realizado en primates, la administración simultánea del fármaco anti-VIH zidovudina por vía intravenosa y de nimodipino, en bolus intravenoso 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.

Dado que Nimodipino Altan contiene un porcentaje en volumen de alcohol del 24% v/v (200 mg/ml) se debe prestar atención a posibles interacciones con fármacos incompatibles con el alcohol (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se han efectuado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si se administra nimodipino durante el embarazo, se valorará la relación riesgo/beneficio, en función de la gravedad del cuadro clínico.

Lactancia

Se ha demostrado que el nimodipino 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 espermatozoica. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en un tratamiento de corta duración.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En teoría la posible aparición de mareo podría afectar la capacidad para conducir vehículos y manejar máquinas.

Sin embargo es poco probable que esto sea de relevancia clínica para los pacientes que están recibiendo nimodipino en perfusión.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y sistemas y agrupadas según la frecuencia.

La siguiente convención ha sido utilizada para la clasificación de las reacciones adversas:

Muy frecuentes	($\geq 1/10$),
Frecuentes	($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
Poco frecuentes	($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$),
Raras	($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$),
Muy raras	($< 1/10.000$)

Las reacciones adversas al medicamento basadas en los ensayos clínicos con nimodipino en la indicación de la hemorragia subaracnoidea de origen aneurismático y clasificadas según las categorías de frecuencia de CIOMS III (estudios controlados con placebo; nimodipino N = 703; placebo N = 692; estudios no controlados: nimodipino N = 2496; status: 31 de Agosto de 2005) se enumeran a continuación:

Clasificación de órganos del Sistema (MedDRA)	Poco frecuentes (1/1.000 a <1/100)	Raras (1/10.000 a <1/1.000)	No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia		
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción alérgica Erupción		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		
Trastornos cardíacos	Taquicardia	Bradycardia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Hipoxia
Trastornos vasculares	Hipotensión Vasodilatación		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Íleo	
Trastornos hepatobiliares		Aumento pasajero de las enzimas hepáticas	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en el lugar de inyección e infusión (Trombo-)flebitis del lugar de infusión	

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Síntomas

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

Tratamiento

En caso de sobredosis aguda, se interrumpirá inmediatamente el tratamiento con nimodipino. Las medidas de urgencia se orientarán por los síntomas. 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 llamativos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Bloqueantes selectivos de canales de calcio derivados de la dihidropiridina.
Grupo ATC: C08CA06.

Nimodipino, posee un efecto fundamentalmente antivasoconstrictor y antiisquémico cerebral. La vasoconstricción provocada in vitro por diversas sustancias vasoactivas (p.ej.: serotonina, prostaglandinas e histamina), por la sangre o por productos de degradación sanguínea se puede prevenir o eliminar con el nimodipino. El nimodipino también posee propiedades neurofarmacológicas y psicofarmacológicas.

Las investigaciones realizadas en pacientes con trastornos agudos de la perfusión cerebral han demostrado que el nimodipino dilata los vasos cerebrales. En general, el aumento de la perfusión es mayor en las regiones cerebrales previamente dañadas o hipoperfundidas que en las regiones sanas.

El nimodipino disminuye significativamente la lesión neurológica isquémica en pacientes con vasoespasmo secundario a hemorragia subaracnoidea, mejora la sintomatología clínica y disminuye la mortalidad.

Estudios farmacológicos han confirmado la existencia de canales de calcio sensibles a las dihidropiridinas en las neuronas y han proporcionado evidencia adicional de los efectos neuronales directos del nimodipino.

El nimodipino bloquea los canales lentos de calcio dependientes del voltaje de tipo L, y como consecuencia protege a la neurona de la sobrecarga de calcio que se observa en situaciones de isquemia y en procesos degenerativos neuronales.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Debido a un amplio metabolismo de primer paso (alrededor del 85 - 95 %), la biodisponibilidad absoluta es del 5 - 15 %.

Con infusiones continuas de 0,03 mg/kg/h, se alcanzan concentraciones plasmáticas medias en estado de equilibrio de 17,6 - 26,6 ng/ml. Después de inyecciones intravenosas en bolo, las concentraciones plasmáticas de nimodipino disminuyen de forma bifásica con semividas de 5 - 10 min y aprox. 60 min.

Distribución

Se calcula que, para la administración i.v., el volumen de distribución (VSS, modelo bicompartimental) es de 0,9 - 1,6 L/kg peso corporal. El aclaramiento total (sistémico) es de 0,6 - 1,9 L/h/kg.

El 97 - 99% del nimodipino se une a las proteínas plasmáticas. En experimentos animales, la radioactividad del [14C]-nimodipino atravesó la barrera placentaria. Es probable que en humanos se produzca una distribución similar, aunque faltan pruebas experimentales en este sentido. Se ha demostrado en ratas que el nimodipino y/o sus metabolitos aparecen en la leche materna a una concentración mucho mayor que en el plasma materno. Las concentraciones de fármaco original determinadas en leche humana fueron cuantitativamente similares a las concentraciones plasmáticas maternas correspondientes.

Después de la administración oral e i.v., el nimodipino 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.

Biotransformación

El nimodipino se elimina por vía metabólica a través de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 principalmente, mediante la deshidrogenación del anillo dihidropiridínico y la o-desmetilación oxidativa. La desesterificación oxidativa, la hidroxilación de los grupos 2-metilo y 6-metilo así como la glucuronidación como reacción de conjugación son otros pasos metabólicos importantes. Los 3 metabolitos principales que aparecen en plasma muestran una actividad residual nula o terapéuticamente insignificante.

Se desconocen los posibles efectos sobre enzimas hepáticas mediante inducción o inhibición. En el hombre, alrededor del 50% de los metabolitos se excreta por vía renal y el 30% por la bilis.

Eliminación

La semivida del nimodipino varía entre 1,1 y 1,7 horas. La semivida final de 5-10 h carece de importancia para establecer el intervalo entre dosis.

Linealidad/no linealidad

La cinética de eliminación es lineal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

La administración de dosis de 30 mg/Kg/día y superiores en ratas gestantes inhibió el crecimiento fetal y provocó una disminución del peso fetal. A dosis de 100 mg/Kg/día se observó embrioletalidad. No se observó evidencia de teratogenicidad. La administración de dosis hasta 10 mg/Kg/día en conejos no produjo embriotoxicidad ni teratogenicidad. En un estudio peri-postnatal en ratas a dosis de 10 mg/Kg/día y superiores, se observó mortalidad y un retraso del desarrollo físico. No se logró confirmar estos hallazgos en estudios posteriores.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Etanol (96%)
Macrogol 400,
Ácido cítrico, anhidro,
Citrato sódico,
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

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

Nimodipino Altan no se añadirá a una bolsa o frasco de infusión y no se mezclará con otros medicamentos.

Dado que Nimodipino Altan contiene un porcentaje en volumen de alcohol del 24% (200 mg/ml), se debe prestar atención a posibles interacciones con fármacos incompatibles con el alcohol.

Ver también **sección 6.6 Precauciones especiales de de eliminación y otras manipulaciones**

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original para proteger de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frascos de vidrio ambar tipo II de 50 ml con tapón de goma de clorobutilo, laminado con un fluoropolímero y cápsula flip-off.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Los productos farmacéuticos de uso parenteral requieren inspección visual antes de su administración por si contienen partículas o cambian de color. La solución residual no podrá utilizarse en ningún otro momento.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Altan Pharmaceuticals, S.A.
C/ Cólquide, 6
Portal 2, 1ª planta - Edificio Prisma
28230 Las Rozas
Madrid.
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

67.042

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Septiembre 2005
Fecha de la última renovación: Septiembre 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2024

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios (AEMPS) [http:// www.aemps.gob.es/](http://www.aemps.gob.es/)