

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NIMOTOP 0,2 mg/ml solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 0,2 mg de nimodipino.

Cada frasco de 50 ml de Nimotop solución para perfusión contiene 10 mg de nimodipino.

Excipiente con efecto conocido:

El frasco de 50 ml contiene 9,47 g de etanol y 23,46 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución ligeramente amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Infusión intravenosa:

El tratamiento se inicia con la infusión intravenosa continua de 1 mg/h de nimodipino (5 ml de nimodipino solución para perfusión/h) durante 2 h (aprox. 15 µg/kg peso corporal/h). Si se tolera bien, y no se observan descensos pronunciados de la presión arterial, al cabo de 2 h se aumenta la dosis a 2 mg/h de nimodipino (= 10 ml de Nimotop solución para perfusión/h) (aprox. 30 µg/kg peso corporal/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 Nimotop solución para perfusión/h), o menos si se considera necesario.

Instilación intracisternal:

Durante la cirugía se puede instilar por vía intracisternal una solución diluida y recién preparada de Nimotop (1 ml de Nimotop solución para perfusión más 19 ml de solución de Ringer), calentada a temperatura corporal.

Esta solución diluida de Nimotop solución para perfusión debe utilizarse inmediatamente después de su preparación.

Poblaciones especiales

- *Insuficiencia hepática*

Este medicamento debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver secciones 4.3 y 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).

- *Población pediátrica*

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

Forma de administración

Nimotop solución para perfusión, se administra en forma de infusión i.v. continua a través de un catéter central conectado a una bomba de infusión empleando una llave de 3 vías junto con solución de glucosa al 5 %, cloruro sódico al 0,9 %, Ringer lactato, Ringer lactato con magnesio, dextrano 40 o HAES® poli(O-2-hidroxietil) almidón al 6 % en una relación de aprox. 1:4 (nimodipino: co-infusión). También, el manitol, la albúmina o la sangre humana son adecuados para la infusión simultánea.

Nimotop solución para perfusión no se añadirá a una bolsa o frasco de perfusión 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 el tubo de polietileno suministrado en el estuche. 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. Se continuará la administración de nimodipino 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 utilizar el preparado directamente a través de un catéter central, sin utilizar una co-infusión.

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 vasoespasma, es decir, durante un período de entre 5-14 días después de la hemorragia subaracnoidea.

Si durante la administración de Nimotop solución para perfusión , 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, 60 mg cada 4 horas (6 x 60 mg de nimodipino diarios) durante 7 días aproximadamente.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al nimodipino o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2 y 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se administrará con precaución en pacientes con hipotensión (presión arterial sistólica inferior a 100 mm 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 riesgo/beneficio 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 secciones 4.2 y 4.3).

La función renal puede verse alterada si se administra Nimotop 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 con efecto conocido

Nimotop contiene etanol

Una dosis de 10 ml de este medicamento administrada por hora a un adulto de 70 kg de peso resultaría en una exposición a 28 mg/kg/h de etanol que puede causar un aumento de la concentración de alcohol en la sangre (CAS) de unos 4 mg/100 ml. A modo de comparación, para un adulto que bebe un vaso de vino o 500 ml de cerveza, el CAS es probable que sea de unos 50 mg/100 ml.

La administración conjunta con medicamentos que contienen, por ejemplo, propilenglicol o etanol puede dar lugar a la acumulación de etanol e inducir efectos adversos, en particular en niños pequeños por tener una capacidad metabólica menor o inmadura (ver sección 4.5).

Debido a que este medicamento se administra lentamente mediante una perfusión continua, los efectos del alcohol pueden reducirse.

Este medicamento contiene un 23,7 % de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 1,89 g por hora de perfusión.

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

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

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

Nimotop contiene sodio

Este medicamento contiene 23,46 mg (1,02 mmol) de sodio por cada frasco de 50 ml, equivalente al 1,17 % de la ingesta máxima diaria de 2g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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.

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 cardiaca previa.

La función renal puede verse alterada si se administra Nimotop 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 Nimotop solución para perfusión, contiene un 23,7 % de alcohol (v/v), hay que tomar en consideración las interacciones con los fármacos incompatibles con el alcohol (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Sección vacía.

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

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 Nimotop solución en perfusión.

4.8. Reacciones adversas

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	Frecuentes ≥ 1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a <1/100	Raras ≥ 1/10.000 a <1/1.000	Muy raras < 1/10.000	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	Bradicardia		
Trastornos vasculares		Hipotensión Vasodilatación			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					Hipoxia
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	Íleo		
Trastornos hepatobiliares			Aumento pasajero de las enzimas hepáticas		

Clasificación de órganos del sistema	Frecuentes ≥ 1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a <1/100	Raras ≥ 1/10.000 a <1/1.000	Muy raras < 1/10.000	No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
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 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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas de la intoxicación

Los síntomas previsibles 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 de la intoxicación

En caso de sobredosis aguda, se interrumpirá inmediatamente el tratamiento con Nimotop. En caso de hipotensión marcada, se puede administrar dopamina o noradrenalina por vía intravenosa. 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. Dado que no se conoce un antídoto específico, el tratamiento posterior de otros efectos secundarios se orientará por los síntomas más destacados.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Bloqueantes de los canales de calcio, derivados de dihidropiridina. Código ATC: C08 CA06.

Nimodipino 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 el nimodipino. El nimodipino también posee propiedades neurofarmacológicas y psicofarmacológicas.

Las investigaciones realizadas en pacientes con alteraciones del flujo sanguíneo 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

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. Se calcula que, para la administración i.v., el volumen de distribución (V_{ss}, 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 intravenosa., 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.

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 hepáticos 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 del nimodipino 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 %.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos 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 al 96 %
Macrogol 400,
Citrato de sodio dihidratado
Ácido cítrico anhidro,
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

El principio activo de Nimotop solución para perfusión, es absorbido por el cloruro de polivinilo (PVC), por lo que sólo se pueden utilizar tubos de infusión de polietileno (PE).

Nimotop solución para perfusión no se añadirá a una bolsa o frasco de infusión y no se mezclará con otros medicamentos.

6.3. Periodo de validez

4 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Proteger de la luz solar directa, si se extrae el frasco de su envase.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frascos de vidrio topacio de 50 ml con tapón siliconizado de goma de clorobutilo gris, laminado con un fluoropolímero.

Se presenta en un envase con 20 frascos (Envase Clínico).

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El principio activo de nimodipino, solución para perfusión, es ligeramente fotosensible, por lo que conviene evitar su uso bajo la luz solar directa. Si resulta inevitable la exposición directa a la luz solar durante la infusión, se utilizarán jeringas de vidrio y tubos de conexión de color negro, pardo, amarillo o rojo o se protegerán la bomba de infusión y el sistema tubular con fundas opacas. No obstante, no se precisan medidas protectoras especiales si el nimodipino se administra, hasta 10 h, bajo una luz natural difusa o 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

Laboratoire X.O
170 Bureaux de la Colline
92213 Saint-Cloud Cedex
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

58.075

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

17/01/1989

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2024

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