

1. NOME DO MEDICAMENTO

MODINA , 200 µg/ml, SOLUÇÃO PARA PERFUSÃO

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Nimodipina 10 mg
Excipiente q.b.p. 50 ml de solução

Excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Redução de défices neurológicos após hemorragia subaracnoideia.

4.2. POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Posologia

Perfusão intravenosa contínua:

No início do tratamento: 1 mg de nimodipina/hora (equivalente a 5 ml/h de solução de MODINA), durante cerca de 2 horas (aproximadamente 15 µg/Kg/h).

Se a tolerância for boa e não se observar descida acentuada da pressão arterial, pode aumentar-se a dose até 3 mg de nimodipina/hora (24 - 72 mg/dia).

Em doentes com peso corporal baixo ou pressão sanguínea instável deve iniciar-se o tratamento com 0,5 mg de nimodipina/h. A dose deve também ser reduzida em doentes com sinais de intolerância ou em doentes com insuficiência hepática grave.

Instilação intracisternal

Administrar 20 ml de uma solução diluída de nimodipina, preparada com: 1 ml de solução de MODINA e 19 ml de solução de Ringer. Esta solução depois de preparada deve ser utilizada de imediato.

Modo de administração:

Normas para a correcta administração

A perfusão intravenosa contínua faz-se em conjunto com soluções para perfusão, sangue ou substituintes do plasma. Para assegurar a diluição suficiente, que permita diminuir o risco de intolerância venosa ao solvente alcoólico de MODINA 200 µg/ml solução para perfusão, recomenda-se um volume de perfusão não inferior a 1 000 ml/dia.

Recomenda-se não interromper a administração de MODINA, durante: anestesia, intervenção cirúrgica ou angiografia. Se a cirurgia de exclusão de um aneurisma se efectuar sob administração de nimodipina por via intravenosa (IV), esta deverá continuar durante pelo menos 4 dias no período pós-operatório.

A administração IV deve ser iniciada o mais cedo possível após aparecimento dos sinais isquémicos e prosseguir durante 5 dias, no mínimo, a 15 dias, no máximo.

Durante a intervenção cirúrgica pode instilar-se intracisternalmente uma solução de MODINA diluída, à temperatura corporal.

4.3. CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

4.4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO

MODINA, solução para perfusão, deve administrar-se com precaução nos casos de aumento do teor hídrico do tecido cerebral (edema cerebral generalizado) ou de aumento significativo da pressão intracraniana.

Nos doentes com insuficiência hepática a depuração da nimodipina pode apresentar-se substancialmente diminuída, devendo proceder-se à vigilância da pressão arterial e da frequência cardíaca.

Nos doentes com insuficiência renal ou em tratamento com produtos nefrotóxicos recomenda-se vigilância apertada.

Nos doentes com insuficiência cardíaca progressiva ou problemas de condução intracardíaca, apenas se deve administrar MODINA, solução injectável para perfusão, sob vigilância clínica apertada.

Por conter etanol como excipiente deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência hepática, alcoólicos, epilépticos, mulheres grávidas e crianças.

A segurança e eficácia de MODINA não foi ainda estabelecida em indivíduos com idade inferior a 18 anos, pelo que não deverá ser usada neste grupo etário.

Nos doentes idosos a dose a administrar deverá ser seleccionada com cuidado pois é frequente a existência nestes doentes de diminuição das funções hepática, renal e cardíaca assim como a toma concomitante de outros medicamentos.

4.5. INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERACÇÃO

Poderão verificar-se interacções de MODINA com os seguintes fármacos:

- Bloqueadores dos canais de cálcio

Deve ser evitada a administração simultânea de MODINA, solução para perfusão com outros antagonistas do cálcio (por exemplo: nifedipina, diltiazem, verapamil), de β -bloqueadores ou α -metildopa. Nos casos em que este tipo de associação seja inevitável, é imprescindível que exista uma apertada vigilância médica.

Alguns estudos *in vitro* sugerem que o diltiazem potencia o efeito inotrópico negativo da Nimodipina, segundo um mecanismo reversível e estereoespecífico. Embora a importância clínica deste resultado não esteja determinada, é preferível evitar esta associação.

- Agentes hipotensores

Em doentes hipertensos que estão a ser tratados com outros anti-hipertensores, MODINA, solução para perfusão pode reforçar a acção anti-hipertensora do medicamento associado.

Em caso de associação terapêutica com um anti-hipertensor, os doentes devem monitorizar cuidadosamente a sua pressão sanguínea, a fim de detectar a eventual necessidade de reduzir a dosagem ou interromper o fármaco hipotensor e/ou dar início a um apoio farmacológico da pressão arterial.

Devem-se utilizar, de preferência, agentes hipotensores de curta duração.

- Cimetidina

Foi descrito um caso de aumento da área sob a curva concentração plasmática-tempo e das concentrações plasmáticas máximas médias de Nimodipina de, respectivamente, 90% e 50%, quando esta foi concomitantemente administrada com a cimetidina.

No entanto, não foram descritas quaisquer alterações clinicamente importantes com esta associação.

- Agentes anticonvulsivantes

Observou-se um caso de toxicidade com fenitoína num doente com hemorragia subaracnoideia em tratamento com Nimodipina. No entanto, a maioria dos doentes com hemorragia subaracnoideia em tratamento concomitante com Nimodipina e fenitoína ou barbituratos não evidenciou sinais de interações medicamentosas.

Deste modo, recomenda-se a monitorização dos doentes e das concentrações plasmáticas da fenitoína sempre que se inicie ou suspenda uma terapêutica com Nimodipina num doente a tomar fenitoína.

- Outros fármacos

Dados limitados sugerem que a Nimodipina não interage com agentes anestésicos durante a cirurgia, e não altera a farmacocinética e os efeitos hemodinâmicos da digoxina.

Alguns dados *in vitro* sugerem que a Nimodipina pode aumentar os efeitos citotóxicos de alguns agentes anti-neoplásicos, embora a importância clínica destes dados não esteja determinada.

4.6. GRAVIDEZ E ALEITAMENTO

Gravidez

Embora não existam até à data estudos adequados e controlados no Homem, os estudos realizados em animais (ver capítulo 5.3.) não recomendam a sua utilização em grávidas.

A Nimodipina deverá ser usada na gravidez apenas quando os potenciais benefícios justificarem os possíveis riscos para o feto.

Aleitamento

A Nimodipina e/ou os seus metabolitos são distribuídos no leite de animais (ratos) em concentrações muito superiores às do plasma materno. Uma vez que se desconhece se o fármaco se distribui no leite humano, não se recomenda a amamentação durante a administração da Nimodipina.

4.7. EFEITOS SOBRE A CAPACIDADE DE CONDUZIR E UTILIZAR MÁQUINAS

Este produto pode afectar a capacidade de condução e utilização de máquinas.

4.8. EFEITOS INDESEJÁVEIS

A Nimodipina é geralmente bem tolerada. O efeito indesejável mais comum é a diminuição da pressão sanguínea, que pode estar relacionada com a dose e que requer ocasionalmente a descontinuação da terapêutica.

Os efeitos indesejáveis directamente atribuídos à terapêutica com nimodipina em doentes com hemorragia subaracnoideia são a diminuição da pressão sanguínea, edema e cefaleias.

Dum modo geral, podem surgir os seguintes efeitos indesejáveis:

Efeitos cardiovasculares

Comuns ($\approx 5\%$): diminuição da pressão sanguínea, requerendo descontinuação da terapêutica em aproximadamente 1% dos casos.

Pouco comuns ($<1\%$): Dispneia e edema relacionados com a dose, anomalias no electrocardiograma (ECG), incluindo taquicardia e bradicardia, palpitações, rubor, vasospasmo de “rebound” e hipertensão.

Efeitos hematológicos

Pouco comuns ($<1\%$): Trombocitopenia, anemia, coagulação intravascular disseminada, trombose das veias profundas, diminuição da contagem de plaquetas e embolia pulmonar.

Efeitos dermatológicos

Pouco comuns ($<1\%$): exantema, acne, prurido, diaforese e hematoma.

Efeitos gastrointestinais

Pouco comuns ($<1\%$): Desconforto do abdómen inferior ou câibras, obstipação e diarreia. Raramente: Pseudo-obstrução intestinal e “ileus”, vômitos e hemorragia gastrintestinal.

Efeitos hepáticos

Pouco comuns ($<1\%$): Elevação de um ou mais resultados da função hepática, incluindo concentrações séricas elevadas de LDH, fosfatase alcalina ou ALT (SGPT). Aumento reversível na creatina-quinase (CK, creatina-fosfoquinase, CPK), AST (SGOT), ALT, γ -glutamyl-transferase (GGT, γ -glutamyl-transpeptidase, GGTP), bilirrubina e amilase.

Adicionalmente, hepatite e icterícia.

Efeitos no sistema nervoso

Pouco comuns ($<1\%$): Depressão, cefaleias, tonturas, deterioração neurológica e hidrocéfalo.

Adicionalmente, e em casos individuais, confusão com psicose e exacerbação de insónias.

Outros efeitos

Pouco comuns (<1%): Dor muscular ou câibras, respiração ofegante e hiponatremia.

Raramente: Concentrações séricas elevadas de glucose e/ou hiperglicemia.

Adicionalmente, pneumonia e infecção de feridas.

4.9. SOBREDOSAGEM

Os sintomas de sobredosagem aguda com nimodipina são a baixa de tensão, bradicardia ou taquicardia. Nestes casos, o tratamento com MODINA, solução para perfusão deve ser imediatamente interrompido e, se a pressão arterial baixar de forma muito acentuada proceder à administração IV de vasopressores. Eventualmente poder-se-á proceder a perfusão para aumento da volemia. Não existe antídoto específico.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

Grupo farmacoterapêutico: Aparelho cardiovascular. Vasodilatadores. Usados como vasodilatadores cerebrais e ou periféricos (IV.4.b); código ATC: C08C A06.

A Nimodipina é um agente bloqueador dos canais de cálcio, derivada da 1,4-dihidropiridina, estruturalmente relacionada com a nifedipina. A sua actividade é, aparentemente, atribuível principalmente à configuração S levógira.

A Nimodipina possui acções farmacológicas similares às dos outros agentes bloqueadores do cálcio. No entanto, nas doses usuais, a Nimodipina contrariamente aos outros agentes, actua preferencialmente sobre o sistema nervoso central. A principal acção fisiológica da Nimodipina consiste na inibição do influxo dos iões de cálcio do meio extracelular através dos canais lentos de cálcio voltagem-dependentes e operados por receptores, nas membranas do miocárdio, músculo liso vascular e neurónios.

A nimodipina exerce acção espasmolítica e vasodilatadora ao nível das pequenas artérias cerebrais, provocando aumento do fluxo sanguíneo e maior resistência à hipóxia, sem que se verifique alteração significativa do metabolismo ou da pressão arterial.

5.2. PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

As concentrações plasmáticas de nimodipina após infusão IV rápida de uma dose de 30 µg/Kg variou entre 39 – 148 ng/ml. Durante a administração IV a uma velocidade de 2 mg/hora em doentes com hemorragia subaracnoideia as concentrações plasmáticas médias variaram entre 36 – 72 ng/ml.

Os estudos em animais revelam que a nimodipina se distribui amplamente pelos tecidos após a administração IV; a nimodipina distribui-se rapidamente para o compartimento central com uma semi-vida de, aproximadamente, 6 – 7 minutos sendo o volume de distribuição no compartimento central de cerca de 0,43 L/Kg. O volume de distribuição no estado estacionário após administração IV varia entre 0,94 – 2,3 L/Kg. A ligação às proteínas plasmáticas é superior a 95%.

A nimodipina parece ter uma distribuição limitada no líquido cefalorraquidiano (CSF). Durante a perfusão IV da nimodipina a uma taxa de 2 mg/h até 14 dias em doentes com hemorragia subaracnoideia as concentrações médias no plasma e CSF da nimodipina rondaram os 0,3 e 0,77 ng/ml, respectivamente. No entanto, foi registada uma concentração de 12,5 ng/ml no CSF em, pelo menos, um doente com hemorragia subaracnoideia a fazer tratamento com nimodipina.

A nimodipina atravessa a placenta numa extensão limitada nos animais.

As concentrações de nimodipina parecem diminuir de modo bifásico. Após administração IV ou perfusão em indivíduos saudáveis, a semi-vida de eliminação da nimodipina rondou 0,9 – 1,5 horas.

A nimodipina é eliminada na sua totalidade por via hepática, sendo a depuração de 850 ml/min.

A nimodipina é metabolizada em vários metabolitos inactivos.

Uma taxa de perfusão contínua de 2 mg/h, conduz a uma concentração plasmática de equilíbrio de 27 ± 2 ng/ml, após 8 horas de infusão.

Após administrações repetidas a nimodipina não se acumula, apesar da possível saturação da captação hepática com doses altas.

5.3 DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA

Toxicidade aguda

A DL₅₀ IV é de, aproximadamente, 33, 16, 2,5 e 4 mg/kg em ratinhos, ratos, coelhos e cães, respectivamente.

Toxicidade sub-aguda e crónica

Os estudos de toxicidade sub-aguda com Nimodipina foram realizados em ratos, cães e macacos, durante 3 meses. Nos ratos, a administração oral de doses de 0,0, 10,0, 30,0 e 100,0 mg/kg, não revelou alterações significativas. Nos cães Beagle, a administração oral de doses de 0,0, 1,0, 3,0 e 10,0 mg/kg originou um menor aumento de peso no grupo tratado com 10 mg/kg, lesões dos músculos papilares, do ventrículo esquerdo e ligeira anemia, esta apenas nos machos. Nos macacos *rhesus*, doses de 0, 10, 30 e 100 mg/kg, também não revelaram alterações relacionadas com o fármaco.

Assim, a única alteração importante foi a lesão dos músculos papilares, nos cães, no entanto, esta não deve ser interpretada como um efeito cardiotoxico da substância mas sim como resultado da hipoxia, que é mais pronunciada na região dos músculos papilares e é devida a acentuada baixa da pressão arterial, que leva a taquicardia compensatória.

Os estudos de toxicidade crónica com Nimodipina foram realizados em ratos e cães. Nos ratos, a administração oral de Nimodipina em concentrações até 1800 ppm, durante dois anos, mostrou que a concentração de 1800 ppm (aprox. 100-180 mg/kg) origina um atraso na velocidade de crescimento dos ratos, elevação ligeira das concentrações sanguíneas do azoto ureico, aumento do volume de água e do peso dos rins, alterações relacionadas com a função renal. O exame histológico revelou hipertrofia das células da zona glomerular do córtex suprarenal.

Nos cães, a administração oral de doses de 0, 1, 2,5 e 6,25 mg/kg durante 1 ano, não indicou alterações relacionadas com o fármaco.

Toxicidade Reprodutiva

Doses de Nimodipina até 30mg/Kg/dia quando administradas oralmente durante mais de 10 semanas antes do acasalamento, a ratos macho ou durante 3 semanas, antes do acasalamento e até ao 7º dia de gravidez a ratos fêmea, não revelaram associação com a reprodução ou fertilidade. Esta dose de Nimodipina é, aproximadamente, quatro vezes superior à dose oral normalmente recomendada de 60 mg de 4 em 4 horas para um adulto de 50 Kg.

Em coelhos, a administração de Nimodipina em doses orais de 1 a 10 mg/kg/dia (mas não de 3 mg/kg/dia), do 6º ao 18º dia de gravidez esteve associada a um aumento da incidência de malformações e atraso no crescimento dos fetos.

A Nimodipina foi embriotoxica em ratos, nas doses orais de 100 mg/kg/dia causando reabsorção ou atraso no crescimento dos fetos, quando administrada do 6º ao 15º dia de gravidez. Noutros 2 estudos em ratos com doses orais de 30 mg/kg/dia do 16º dia de gestação até à morte (no 20º dia de gravidez ou no 21º dia pós-parto), a Nimodipina esteve

associada a uma maior incidência de variações no esqueleto, atraso no crescimento do feto e nados mortos mas não a malformações.

Adicionalmente, a Nimodipina não prejudicou o desenvolvimento pós-natal.

Mutagénesse

A Nimodipina não exibiu actividade mutagénica em vários sistemas de teste *in vitro*, incluindo o teste de Ames, teste de micronúcleo ou teste de dominante letal.

Carcinogénese

Num estudo de 2 anos em ratos Wistar aos quais se administrou uma dieta de 1800 ppm/dia (91-121 mg/kg/dia) de Nimodipina, verificou-se uma maior incidência de adenocarcinomas do útero e de adenomas das células de Leydig dos testículos, relativamente aos ratos do grupo placebo. No entanto, estas diferenças não foram estatisticamente significativas, sendo a incidência de tumores considerada normal para esta estirpe de ratos. A Nimodipina não demonstrou carcinogenicidade num estudo de 91 semanas em ratinhos, mas a esperança de vida foi menor nos ratinhos tratados com doses orais de 1800 ppm/dia (546-774 mg/kg/dia).

A Nimodipina e/ou os seus metabolitos distribuem-se no leite dos ratos em concentrações substancialmente superiores às do plasma materno.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. LISTA DOS EXCIPIENTES

Etanol, citrato de sódio, polietilenoglicol 400, ácido cítrico e água para preparações injectáveis.

6.2. INCOMPATIBILIDADES

Não deve utilizar-se material de PVC, por este adsorver a nimodipina.

MODINA, solução para perfusão, não deve ser administrada em simultâneo com produtos incompatíveis com o álcool.

6.3. PRAZO DE VALIDADE

3 anos.

6.4. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não guardar acima de 25°C. Proteger da luz e da humidade.

6.5. NATUREZA E CONTEÚDO DO RECIPIENTE

Frasco de vidro âmbar, tipo I, com tampa de elastómero e cápsula de alumínio inviolável.

Cada embalagem contém 1 frasco com 50 ml de MODINA, solução para perfusão, e um sistema para perfusão.

6.6. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO E MANUSEAMENTO

Ver os capítulos 4.2., 6.2. e 6.4.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pentafarma – Sociedade Técnico Medicinal, S.A

Rua da Tapada Grande, 2

Abrunheira

2710-089 Sintra

Tel. 21 041 41 00

Fax 21 041 41 06

e-mail: dmk.pt@pentafarma.pt

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:

N.º de registo: 3066487 – 1 unidade, solução para perfusão, 0,2 mg/ml, frasco com 50 ml e sistema para perfusão

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:

Data da primeira autorização: 20 Dezembro 1999

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO: abril 2009