

核准日期:

修改日期:

尼莫地平注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称: 尼莫地平注射液

英文名称: Nimodipine Injection

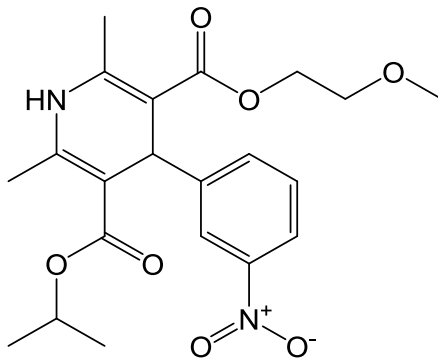
汉语拼音: Nimodiping Zhusheye

【成份】

活性成份: 尼莫地平

化学名称: 2,6-二甲基-4-(3-硝基苯基)-1,4-二氢-3,5-吡啶二甲酸-2-甲氧乙基-(1-甲乙基)酯

化学结构式:



分子式: $C_{21}H_{26}N_2O_7$

分子量: 418.45

辅料: 乙醇、聚乙二醇 400、枸橼酸钠、无水枸橼酸、注射用水。

【性状】

本品为几乎无色的澄明液体。

【适应症】

预防和治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛引起的缺血性神经损伤。

【规格】

50ml:10mg

【用法用量】

治疗开始的 2 小时, 可按照每小时 1 毫克尼莫地平给药 (相当于 5 毫升尼莫地平注射液/小时, 剂量约为 15 微克/公斤体重/小时), 如果耐受性良好, 尤其血压无大幅下降时, 2 小时后, 剂量可增至每小时 2 毫克 (相当于 10 毫升尼莫地平注射液/小时, 剂量约为 30

微克/公斤体重/小时)。体重明显低于 70 公斤或血压不稳的患者, 剂量宜从每小时 0.5 毫克尼莫地平起始给药(相当于 2.5 毫升尼莫地平注射液/小时)。对于发生不良反应的患者, 有必要减小剂量或中断治疗。严重肝功能不全, 尤其是肝硬化, 由于首过效应的降低和代谢清除率的下降, 导致尼莫地平的生物利用度的升高, 疗效和不良反应, 尤其是血压下降更明显。在这种情况下, 根据血压情况适当减量, 如有必要, 也应考虑中断治疗。

为避免出现容量超负荷或存在容量超负荷禁忌时, 可经中心静脉插管进行给药, 不伴随使用其他输注溶液。尼莫地平注射液经中心静脉插管用输液泵持续静脉输注。输液管通过三通阀相互连接。

适合配伍的输注溶液包括: 5%葡萄糖、生理盐水、乳酸钠林格氏液、含镁乳酸钠林格氏液、右旋糖酐 40 溶液、6%的聚氧-2-羟乙基淀粉、5%人血白蛋白或血液。试验数据表明甘露醇可在长达 24 小时内与尼莫地平同时输注。尼莫地平注射液与配伍注射液的比例应为 1: 4。

严禁将尼莫地平注射液加入其它输液瓶或输液袋中, 严禁与其它药物混合。麻醉、外科手术、血管造影术中应连续给予尼莫地平注射液。

治疗期

预防性用药

静脉治疗应在出血后 4 天内开始, 并在血管痉挛最大危险期连续给药, 例如持续到蛛网膜下腔出血后的 10~14 天。

如果在预防性应用尼莫地平注射液期间, 出血原因经外科手术治疗, 术后应继续静脉输注本品至少持续 5 天。

静脉治疗结束后, 建议继续口服尼莫地平片剂约 7 天, 每隔 4 小时服用一次(一次 60mg, 每天 6 次)。

治疗性用药

如果蛛网膜下腔出血后已经出现血管痉挛引起的缺血性神经损伤, 治疗应尽早开始, 并应持续给药至少 5 天, 最长 14 天。

其后建议口服尼莫地平片 7 天, 每隔 4 小时服用一次(一次 60mg, 每天 6 次)。

如果在治疗性用尼莫地平注射液期间, 出血原因经外科手术治疗, 术后应继续静脉输注本品至少持续 5 天。

脑池滴注

将新配置的尼莫地平稀释液(1ml 尼莫地平注射液加 19ml 林格氏液)加温至与血液温度相同后于术中脑池滴注, 尼莫地平稀释液配置后必须立即使用。

不相容性

由于尼莫地平的活性成份可被聚氯乙烯(PVC)吸收, 所以输注尼莫地平时仅允许使用聚乙烯(PE)输注管。尼莫地平注射液的活性成份有轻微的光敏感性。应避免在太阳光

直射下使用。但如果在散射性日光或人工光源下，使用本品输液 10 小时内不必采取任何特殊的保护措施。如果输液过程中不可避免过长时间暴露于光照下，应采取适当的保护措施（如使用带有遮光材料套的输注泵和输注管、使用有色输注管）。

【不良反应】

按照 CIOMSIII 类别的频率（安慰剂-对照研究：尼莫地平 N=703；安慰剂 N=692；无对照研究：尼莫地平 N=2496；数据截止至 2005 年 8 月 31 日），基于临床研究的药物不良反应如下：

使用尼莫地平的不良反应（ADR）的报告频率总结于下表中。在每一个频率组中，不良反应的严重程度按递减顺序排列。

频率被定义为：

十分常见（ $\geq 1/10$ ），常见（ $\geq 1/100$ 且 $< 1/10$ ），少见（ $\geq 1/1000$ 且 $< 1/100$ ），罕见（ $\geq 1/10000$ 且 $< 1/1000$ ），非常罕见（ $< 1/10000$ ）。未知（根据现有数据无法做出估计）

不良反应发生汇总

	少见	罕见
血液及淋巴系统	血小板减少症	
免疫系统	过敏反应 皮疹	
神经系统	头痛	
心脏	心动过速	心动过缓
血管与淋巴管类	低血压 血管舒张	
胃肠系统	恶心	肠梗阻
肝胆系统		肝酶一过性升高
全身性疾病及给药部位各种反应		注射和输液部位反应 输液部位血栓性静脉炎

【禁忌】

禁用于对尼莫地平或本品中任何成分过敏者。

【注意事项】

1、虽然未显示应用尼莫地平与颅内压升高有关，但建议对于颅内压升高或脑水肿（广义的脑水肿）患者应进行密切的监测。

2、低血压患者（收缩压低于 100 毫米汞柱）须慎用。

3、对不稳定型心绞痛患者或急性心肌梗死后的前四周内的患者，医生应当权衡潜在的风险（如冠状动脉灌注减少和心肌缺血）和获益（例如改善脑灌注）。

4、当本品与降压药物合用时应严密监测病情。本品与潜在肾毒性药物（如氨基糖苷、头孢菌素、呋塞米）同时使用或用于肾功能损伤患者时，可引发肾功能减退。如果发生上述情况，必须严密监测肾功能，并考虑停止服用本品（见【药物相互作用】）。

5、本品含有 23.7%（v/v）乙醇。当按照日推荐剂量（输注液 250 ml）使用本品时，通过本品摄入的乙醇日剂量最高相当于 50g。对于酒精中毒或酒精代谢受损的患者、孕妇

或哺乳期妇女、儿童和高危人群（如肝病或癫痫患者），应慎用本品。乙醇配伍禁忌药物与本品同时使用时可增加或降低配伍药物的药效（见【药物相互作用】）。使用本品可能会降低驾驶或操作机器的能力。

6、保存于包装盒中，使用前不要将药瓶从药盒中取出。从包装盒中取出后，应保存在25℃以下，并避免日光直射。

7、尼莫地平注射液超过有效期严禁使用。

8、请放在儿童接触不到的地方。

9、操作（驾驶）员注意事项：理论上讲，可能出现的头晕会影响操作（驾驶）和使用机械的能力。应用本品时，上述影响并不严重。

10、50ml 本品中含有 1mmol（23mg）钠或 250ml 本品中含有 5.1mmol（115mg）钠。对于正在接受钠控制（低钠或低盐）饮食的患者应考虑这一点。

11、本品为几乎无色的澄明液体。如肉眼观察到本品中任何悬浊物或液体变色，请勿使用本品。使用后任何残留液体均应弃置不用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期：

目前尚无有关孕妇的适当的、对照临床试验数据。拟在妊娠期应用本品时，必须依临床的严重程度审慎权衡利弊。

哺乳期：

尼莫地平及其代谢物能进入人类乳汁中，浓度与母体中血浆浓度的水平相同。建议哺乳期妇女应用本品时避免哺乳婴儿。

生殖：

单项体外生殖案例发现，钙离子拮抗剂会造成精子头部可逆性生化变化，进而可能造成精子功能受损。尚不能明确这一发现在短期治疗中的影响程度。

【儿童用药】

儿童患者用药的安全有效性尚未确立。尼莫地平不推荐用于儿童。

【老年用药】

目前尚没有充分的临床研究以确定老年患者与年轻患者对本品的反应是否不同。一般来说，考虑到老年人发生肝、肾或心功能的减退及并发其他疾病或合用其他药物的可能更大，要谨慎选择老年患者的剂量。

【药物相互作用】

1、氟西汀

合并应用抗抑郁药氟西汀可使尼莫地平的稳态血浆浓度提高 50%，氟西汀显著减少，而其活性代谢产物去甲氟西汀不受影响。

2、去甲替林

去甲替林与尼莫地平同时给药，尼莫地平的稳态血药浓度稍有减少，而去甲替林的血浆浓度不受影响。

3、降压药物

尼莫地平与降压药物合并应用时可能增强降压效果，例如：

——利尿剂

—— β -受体阻滞剂

——ACE 抑制剂

——A1-受体拮抗剂

——其它钙拮抗剂

—— α -受体阻滞剂

——PDE5 抑制剂

—— α -甲基多巴

如果这种合并治疗确实不可避免，则须对患者进行密切监测。

同时静脉给予 β -受体阻滞剂可导致共同增强负性肌力作用，直至充血性心力衰竭。

尼莫地平与有潜在肾毒性药物（如氨基糖甙类、头孢菌素和呋塞米）合用或当已有肾功能损害的患者使用尼莫地平时，可引起患者的肾功能减退。此时须密切监测肾功能，如发现肾功能减退，应考虑停药。

4、齐多夫定

在猴身上同时应用抗-HIV 的药物齐多夫定注射液和尼莫地平注射液可导致齐多夫定的 AUC 显著升高，相反的是，其分布容积与清除率显著减低。

5、因为本品含有 23.7%(v/v)乙醇，与乙醇有配伍禁忌的药物亦同本品相互作用。

【药物过量】

中毒症状：急性药物过量的症状有血压明显下降、心动过速或心动过缓，以及胃肠道不适和恶心（口服后）。

中毒的治疗：急性药物过量时必须立即停药。根据中毒症状采取紧急措施。如果为口服，应考虑采用活性炭洗胃作为紧急治疗措施。如果血压明显下降，可静脉给予多巴胺或去甲肾上腺素。因无特效解毒剂，对其他不良反应的继续治疗应予以对症处理。

【药理毒理】

药理作用

尼莫地平为 1, 4-二氢吡啶类钙拮抗剂。尼莫地平具有高度亲脂性，容易穿透血脑屏障。动物试验中，尼莫地平可与 L-型 Ca^{2+} 通道高亲和力和高特异性结合，进而抑制 Ca^{2+} 跨膜内流。据推断尼莫地平可改善因神经细胞 Ca^{2+} 离子内流增加而引发的病理状态的稳定性和机能能力，如脑缺血。

毒理研究

遗传毒性：尼莫地平 Ames 试验、微核试验、显性致死试验结果均为阴性。

生殖毒性：一般生殖毒性试验：Wistar 大鼠经口给予尼莫地平剂量达 30mg/kg/天，对雄性、雌性大鼠生育力和一般生殖行为未见明显影响。致畸敏感期试验：Long Evans 大鼠经口给予尼莫地平 100mg/kg/天，可见胎仔吸收和胎仔生长缓慢等胚胎毒性。Himalayan 家兔经口给予尼莫地平 1 和 10mg/kg/天，畸形和短小胎仔的发生率增加。另一个试验中可见在剂量为 1mg/kg/天时出现短小胎仔，但在更高剂量下未出现。围产期试验：大鼠经口给予尼莫地平 30mg/kg/天，可见胎仔骨骼异常、短小胎仔和死胎发生率增加，但未见畸形。

致癌性：在周期为 2 年的致癌性研究中，大鼠经口给予含有 1800ppm 尼莫地平的饲料（相当于给予尼莫地平 91~121mg/kg/天），可见子宫腺癌和睾丸间质细胞腺瘤发生率增加，但无统计学差异。小鼠经口给予含有 1800ppm 尼莫地平的饲料（相当于给予尼莫地平 546~774mg/kg/天）未见肿瘤发生率增加。

【药代动力学】

吸收

口服给药几乎全部吸收，服药 10~15 分钟后，在血浆中能检测到活性成分及首过效应代谢产物。多次给药（每日 3 次，每次 30 毫克），老年个体服药 0.6~1.6 小时后，血药浓度达峰值：7.3~43.2ng/ml。单剂量 30 毫克和 60 毫克给药，在年轻受试者中平均血药浓度分别为 16±8ng/ml 和 31±12ng/ml。在最高剂量 90 毫克以下，血药浓度峰值和曲线下面积与剂量增加成正比。

持续输注本品 0.03 mg/kg/h，平均稳态血药浓度为 17.6~26.6 ng/ml。静脉推注本品后，尼莫地平血浆浓度呈双相性降低曲线，半衰期分别为 5~10 分钟和大约 60 分钟。注射给药的分布容积（V_{ss}，二室模型）为 0.9~1.6l/kg 体重。总（全身）清除率为 0.6~1.9l/h/kg。

蛋白结合率及分布

尼莫地平与血浆蛋白结合率为 97~99%。动物实验表明能通过胎盘屏障，虽然尚无相关人体试验数据，但理论上可推测尼莫地平也可穿透人体胎盘。大鼠试验发现母鼠乳汁中尼莫地平和/或代谢产物浓度远远高于血浆中的药物和/或代谢产物浓度。人体试验发现人乳汁中尼莫地平浓度与血浆药物浓度相当。口服或静脉给药，在脑脊液中能检测到的浓度约为血浆中浓度的 0.5%，与在血浆中游离浓度大致相同。

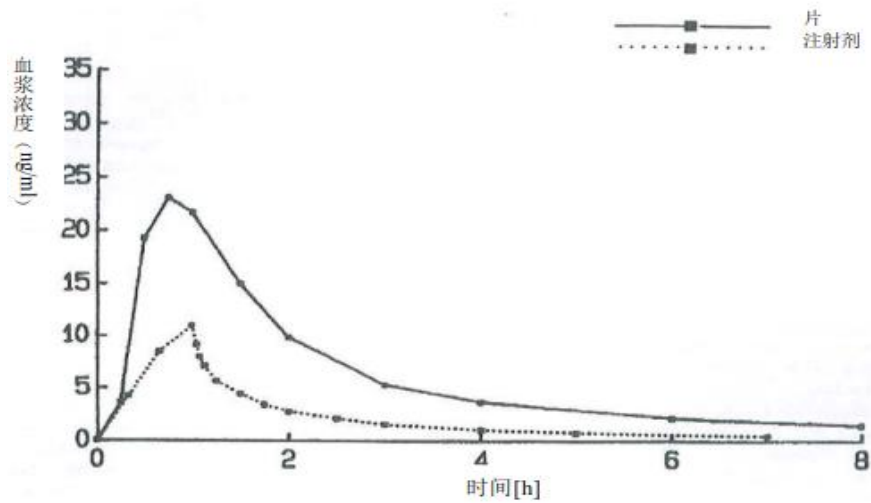
代谢、消除和排泄

尼莫地平通过细胞色素 P450 3A4 系统代谢消除，主要通过双氢吡啶环脱氢和氧合代谢进行。酯键氧化裂解、2, 6-甲基类羟基化及葡萄糖醛酸化结合反应亦为进一步的重要代谢步骤。血浆中的 3 个主要代谢产物残留活性为零或仅有不明显的治疗价值。

尚不知本品是否对肝酶呈诱导或抑制作用。人体中代谢产物 50%从肾脏排泄，30%从胆汁排泄。

消除动力学为线性，尼莫地平半衰期为 1.1~1.7 小时，终末半衰期 5~10 小时，对建

立给药间隔无参考意义。



口服给药片剂30mg和连续1小时静脉输注0.015mg/kg后的尼莫地平平均血浆浓度
(n=24, 老年受试者)

生物利用度

由于本品在肝内首过代谢率高(约85~95%)，其绝对生物利用度为5~15%。

【贮藏】

遮光，密闭，不超过25℃保存。请放在儿童触及不到的地方。

【包装】

中硼硅玻璃模制注射剂瓶(棕色)、注射液用覆乙烯四氟乙烯共聚物膜溴化丁基橡胶塞、抗生素瓶用铝塑组合盖，5瓶/盒。

【有效期】

18个月

【执行标准】

【批准文号】

【上市许可持有人】

名称：四川汇宇海玥医药科技有限公司

注册地址：成都天府国际生物城(双流区岐黄二路1533号)

邮政编码：610000

电话号码：028-86021875；0832-8808022(药物警戒)

传真号码：0832-8808111

网址：<http://www.huiyupharma.com>

如有问题可与药品上市许可持有人联系

【生产企业】

企业名称：四川汇宇制药股份有限公司

生产地址：四川省内江市市中区汉阳路 333 号 3 幢

邮政编码：641000

电话号码：028-86021875；0832-8808022（药物警戒）

传真号码：0832-8808111

网 址： <http://www.huiyupharma.com>