

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nimotop 30 mg comprimés
Nimotop 10 mg/50 ml solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 comprimé Nimotop contient: nimodipine 30 mg.
1 flacon de 50 ml de Nimotop solution pour perfusion contient 10 mg de nimodipine dans 50 ml de solvant alcoolique.

Excipients à effet notoire: alcool, sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pour administration orale.

Solution claire pour perfusion intraveineuse ou instillation intracisternale + tubulure de perfusion.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le Nimotop peut diminuer les déficits ischémiques neurologiques ainsi que la létalité suite à des vasospasmes cérébraux après hémorragie sous-arachnoïdienne d'origine anévrysmale, en cas d'administration prophylactique ou thérapeutique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Sauf prescription contraire, la posologie suivante est recommandée :

Comprimés

On conseille après une administration préalable de 5 à 14 jours de la perfusion de Nimotop, une dose journalière de 6 x 2 comprimés de Nimotop (6 x 60 mg de nimodipine) pendant \pm 7 jours.

Une fonction hépatique sévèrement altérée, en particulier une cirrhose hépatique, peut se traduire par une augmentation de la biodisponibilité de la nimodipine due à une diminution de la capacité de premier passage et à une réduction de la clairance métabolique. Les effets et les effets indésirables, par exemple la réduction de la pression artérielle, peuvent être plus marqués chez ces patients.

Dans ces cas, la dose doit être réduite ou, si nécessaire, un arrêt du traitement doit être envisagé.

Perfusion intraveineuse

Au début du traitement, pendant 2 heures, 1 mg = 5 ml de Nimotop par heure (\pm 15 μ g/kg de poids corporel/heure). Si la tolérance est bonne, en particulier lors d'absence de chute de la tension sanguine, on peut augmenter la dose après la deuxième heure à 2 mg = 10 ml de Nimotop par heure (\pm 30 μ g/kg de poids corporel/heure). Chez des patients présentant un poids corporel nettement inférieur à 70 kg

et/ou un comportement tensionnel sanguin instable, on peut commencer par un dosage de 0,5 mg = 2,5 ml de Nimotop par heure.

Les patients avec une affection rénale ou sous traitement avec des médicaments néphrotoxiques doivent être contrôlés sévèrement pendant le traitement intraveineux au Nimotop. En cas de phénomènes d'intolérance, il faut considérer d'arrêter le traitement.

Lors de troubles sévères de la fonction rénale ou hépatique, surtout en cas de cirrhose du foie, la biodisponibilité de la nimodipine peut être augmentée et son activité ainsi que ses effets indésirables (p.ex. diminution de la tension sanguine) peuvent être renforcés. Le cas échéant, il faut réduire la dose, en fonction des contrôles de la tension sanguine. Si nécessaire, il y a lieu d'envisager l'arrêt de l'administration de Nimotop.

Instillation intra-cisternale

20 ml d'une solution diluée de Nimotop: 1 ml de Nimotop et 19 ml de solution de Ringer. Cette solution diluée doit être utilisée 10 minutes au plus tard après la préparation.

Durée de l'administration.

- Administration prophylactique :
Le délai entre l'hémorragie et le début du traitement intraveineux ne doit pas dépasser 4 jours; l'administration doit être continuée durant la période principale à risques de développement de vasospasmes, c.-à-d. jusqu'au 10^{ième} à 14^{ième} jour après l'hémorragie sous-arachnoïdienne. Après l'arrêt du traitement par perfusion, on préconise pendant \pm 7 jours, l'administration orale de 6 x 2 comprimés de Nimotop (6 x 60 mg de nimodipine) par jour, à 4 heures d'intervalle.
- Administration thérapeutique :
En cas de troubles ischémiques neurologiques établis suite à des vasospasmes après hémorragie sous-arachnoïdienne, il faut commencer le traitement par perfusion le plus tôt possible et le continuer pendant minimum 5 et maximum 14 jours.
Immédiatement après, pendant à peu près 7 jours, une administration orale de 6 x 2 comprimés de Nimotop (6 x 60 mg de nimodipine) par jour, à 4 heures d'intervalle est préconisée.

Si la cause de l'hémorragie est traitée par intervention chirurgicale au cours de l'administration thérapeutique ou prophylactique de Nimotop, le traitement intraveineux post-opératoire par Nimotop est à continuer pendant au moins 5 jours.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de nimodipine n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans.

Mode d'administration

Comprimés :

Généralement, on avale les comprimés Nimotop sans mâcher avec un peu de liquide, indépendamment des repas. L'intervalle entre deux prises consécutives ne doit pas être moins de 4 heures.

Il est recommandé de ne pas prendre les comprimés Nimotop avec du jus de pamplemousse (voir sous rubrique "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions").

Solution pour perfusion:

En cas de perfusion intraveineuse, le Nimotop est administré par un cathéter central à l'aide d'une pompe à perfusion et d'un robinet à trois voies en parallèle avec une solution de perfusion dans une proportion Nimotop: solution parallèle d'environ 1:4.

Pour les solutions en parallèle : voir sous rubrique 6.2 : "Incompatibilités".

Il est recommandé de continuer l'administration de Nimotop lors de la narcose, de l'opération et de l'angiographie.

Instillation intra-cisternale :

Lors d'une intervention chirurgicale, une solution diluée de Nimotop, à température corporelle, peut être instillée dans les citernes cérébrales. C'est au neurochirurgien de déterminer dans quels cas cette voie d'administration sera souhaitable.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'utilisation de nimodipine en combinaison avec la rifampicine est contre-indiquée, l'efficacité de la nimodipine pouvant être significativement réduite lors d'administration concomitante avec la rifampicine (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

Pour Nimotop comprimés : L'utilisation concomitante de nimodipine orale et des antiépileptiques phénobarbital, phénytoïne ou carbamazépine est contre-indiquée, l'efficacité de la nimodipine pouvant être significativement réduite (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La prudence est de rigueur chez les patients présentant une hypotension (tension sanguine systolique inférieure à 100 mmHg).

Bien qu'il n'ait pas été montré qu'un traitement par nimodipine soit associé à des augmentations de la pression intracrânienne, une surveillance étroite est recommandée dans ces cas ou lorsque la teneur en eau du tissu cérébral est élevée (œdème cérébral généralisé).

Chez les patients atteints d'angor instable ou dans les 4 premières semaines qui suivent un infarctus du myocarde aigu, les médecins doivent prendre en considération le risque potentiel (p.ex. une réduction de la perfusion coronarienne et une ischémie myocardique) comparé au bénéfice (p.ex. l'amélioration de la perfusion cérébrale).

Nimotop comprimés :

La nimodipine est métabolisée via le système du cytochrome P450 3A4. Les médicaments connus pour induire ou inhiber ce système enzymatique peuvent donc modifier l'effet de premier passage ou la clairance de la nimodipine (voir « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction », voir « Posologie et mode d'administration – Patients atteints d'insuffisance hépatique »).

Les médicaments inhibiteurs du système du cytochrome P450 3A4 et pouvant donc donner lieu à une élévation des concentrations plasmatiques de nimodipine sont :

- Antibiotiques macrolides (p.ex. érythromycine)
- Anti-VIH inhibiteurs de la protéase (p.ex. ritonavir)
- Antimycotiques azolés (p.ex. kétoconazole)
- Antidépresseurs néfazodone et fluoxétine
- Quinupristine / dalfopristine
- Cimétidine
- Acide valproïque

En cas de co-administration avec ces médicaments, la pression artérielle doit être surveillée et, si nécessaire, il faut envisager une réduction de la dose de Nimotop.

La prudence est également de mise chez les patients présentant une dysfonction hépatique et une insuffisance rénale sévère (un ajustement de la dose peut être requis dans ce cas, voir sous rubrique «Posologie et mode d'administration

En cas d'affections cardiovasculaires un suivi clinique et la prise d'un ECG s'impose, lorsque le médicament est prescrit aux patients présentant une insuffisance cardiaque évolutive ou une altération de la conduction intracardiaque.

Nimotop solution pour perfusion:

Une dose de 10 ml/h de ce médicament administrée à un adulte de 70 kg entraînerait une exposition à 28 mg/kg/h d'éthanol susceptible de provoquer une augmentation de l'alcoolémie d'environ 4 mg/100 ml. À titre de comparaison, pour un adulte buvant un verre de vin ou 500 ml de bière, le taux d'alcoolémie devrait être d'environ 50 mg/100 ml.

Cela peut être préjudiciable pour les personnes qui souffrent d'alcoolisme ou d'une altération du métabolisme de l'alcool, et cela doit être pris en considération chez les femmes qui sont enceintes ou qui allaitent, les enfants et les groupes à haut risque tels que les patients présentant une maladie du foie ou une épilepsie.

La quantité d'alcool dans ce médicament peut affecter l'effet d'autres médicaments (voir aussi « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction »).

La co-administration de médicaments contenant par exemple du propylène glycol ou de l'éthanol peut entraîner une accumulation d'éthanol et induire des effets indésirables, en particulier chez les jeunes enfants ayant une capacité métabolique faible ou immature.

Ce médicament étant généralement administré lentement sur une durée de 2 heures, les effets de l'alcool pourraient être réduits.

Informations sur les excipients

Ce médicament contient 23 mg de sodium par flacon de 50 ml ce qui équivaut à 1,15% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

La fonction rénale peut se détériorer si des médicaments potentiellement néphrotoxiques (p.ex. des aminosides, des céphalosporines, du furosémide) sont administrés simultanément, et également chez les patients dont la fonction rénale est déjà altérée. La fonction rénale doit être soigneusement surveillée dans ces cas et, si une détérioration est constatée, un arrêt du traitement doit être envisagé (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

Veillez aussi lire attentivement la rubrique 6.6 « Précautions particulières d'élimination et manipulation » avant d'administrer Nimotop solution pour perfusion.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments interagissant avec nimodipine:

Fluoxétine (Nimotop comprimés et solution)

L'administration concomitante à l'équilibre de nimodipine et de l'antidépresseur fluoxétine a donné lieu à une élévation d'environ 50 % des taux plasmatiques de nimodipine. L'exposition à la fluoxétine était nettement diminuée, mais l'exposition à son métabolite actif, la norfluoxétine, n'était pas affectée (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Nortriptyline (Nimotop comprimés et solution)

L'administration concomitante à l'équilibre de nimodipine et de nortriptyline a donné lieu à une légère élévation de l'exposition à la nimodipine, tandis que les taux plasmatiques de nortriptyline restaient inchangés.

Inhibiteurs / inducteurs du système du cytochrome P450 3A4 (Nimotop comprimés)

La nimodipine est métabolisée via le système du cytochrome P450 3A4, qui se trouve dans la muqueuse intestinale et dans le foie. Les médicaments connus pour inhiber ou induire ce système enzymatique peuvent dès lors altérer le premier passage ou la clairance de la nimodipine (voir rubrique « Posologie et mode d'administration – Patients atteints d'insuffisance hépatique »).

Il faut tenir compte du degré et de la durée des interactions en cas d'administration concomitante de nimodipine et des médicaments suivants :

Rifampicine

Sur base de l'expérience acquise avec l'antagoniste calcique nifédipine, on peut s'attendre à ce que la rifampicine (par suite de son activité inductrice des enzymes) accélère la métabolisation de la nimodipine. De ce fait, l'activité Nimotop pourrait être réduite, lorsqu'ils sont administrés en même temps que la rifampicine. L'utilisation de Nimotop en combinaison avec la rifampicine est donc contre-indiquée (voir « Contre-indications »).

Médicaments antiépileptiques induisant le système du cytochrome P450 3A4 tels que phénobarbital, phénytoïne ou carbamazépine :

Un traitement chronique préalable par les anti-épileptiques phénobarbital, phénytoïne ou carbamazépine occasionne une réduction prononcée de la biodisponibilité de la nimodipine administrée par voie orale. L'utilisation concomitante de nimodipine et de ces anti-épileptiques est par conséquent contre-indiquée (voir rubrique « Contre-indications »).

En cas de co-administration des inhibiteurs suivants du système du cytochrome P450 3A4, une surveillance de la pression sanguine du patient s'impose et, si nécessaire, une adaptation de la dose de nimodipine doit être envisagée (voir « Posologie et mode d'administration »).

Antibiotiques macrolides (p.ex. érythromycine)

Il n'a pas été réalisé d'études d'interaction entre la nimodipine et les antibiotiques macrolides. Certains antibiotiques macrolides sont connus pour inhiber le système du cytochrome P450 3A4, et la possibilité d'une interaction ne peut actuellement pas être exclue. Les antibiotiques macrolides ne devraient donc pas être utilisés avec la nimodipine (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Malgré sa ressemblance structurelle avec les antibiotiques macrolides, l'azithromycine ne montre pas d'inhibition du CYP3A4.

Anti-VIH inhibiteurs de la protéase (p.ex. ritonavir)

Il n'a pas été réalisé d'études formelles sur l'interaction potentielle entre la nimodipine et les anti-VIH inhibiteurs de la protéase. Les médicaments de cette classe sont connus comme des inhibiteurs puissants du système du cytochrome 450 3A4. C'est pourquoi la possibilité d'une élévation cliniquement significative des concentrations plasmatiques de nimodipine après co-administration de ces inhibiteurs de la protéase ne peut être exclue (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Antimycotiques azolés (p.ex. kétoconazole)

Il n'a pas été réalisé d'études formelles sur l'interaction potentielle entre la nimodipine et le kétoconazole. Les antimycotiques azolés sont connus pour leur inhibition du système du cytochrome P450 3A4 et diverses interactions ont été rapportées pour d'autres dihydropyridines antagonistes du calcium. C'est pourquoi, en cas de co-administration avec la nimodipine orale, une augmentation substantielle de biodisponibilité systémique de la nimodipine, à attribuer à une réduction du

métabolisme de premier passage, ne peut être exclue (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Néfazodone

Il n'a pas été réalisé d'études formelles sur l'interaction potentielle entre la nimodipine et la néfazodone. Cet antidépresseur est connu comme un inhibiteur puissant du cytochrome P450 3A4. C'est pourquoi une augmentation potentielle des concentrations plasmatiques de nimodipine après co-administration de néfazodone ne peut être exclue (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Quinupristine / dalfopristine

Sur la base de l'expérience avec l'antagoniste du calcium nifédipine, une co-administration de quinupristine / dalfopristine peut donner lieu à des concentrations plasmatiques augmentées de nimodipine (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Cimétidine

L'administration concomitante de nimodipine et de cimétidine) peut accroître les concentrations plasmatiques de nimodipine (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Acide valproïque

L'administration concomitante de nimodipine et de l'acide valproïque (anti-épileptique) peut accroître les concentrations plasmatiques de nimodipine (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Effets de nimodipine sur d'autres médicaments :

Zidovudine

Dans une étude chez le singe, l'administration concomitante de la substance anti-HIV zidovudine en i.v. et de la nimodipine en bolus i.v. a occasionné un accroissement significatif de la surface sous la courbe (AUC) de la zidovudine et une réduction de son volume de distribution et de sa clairance.

Médicaments antihypertenseurs

La nimodipine peut augmenter l'effet hypotenseur d'antihypertenseurs utilisés concomitamment tels que :

- diurétiques,
- β -bloquants,
- inhibiteurs de l'ECA,
- antagonistes de l'A1,
- autres antagonistes du calcium,
- α -bloquants,
- inhibiteurs de la PDE5,
- α -méthyldopa.

Si une telle association s'avérait toutefois indispensable, une surveillance particulièrement scrupuleuse du patient s'imposerait.

Bêtabloquants (Nimotop solution)

L'administration intraveineuse simultanée de bêtabloquants peut induire une potentialisation mutuelle de l'effet inotrope négatif pouvant aller jusqu'à l'insuffisance cardiaque décompensée.

Médicaments potentiellement néphrotoxiques (Nimotop solution)

Lors de l'administration simultanée de médicaments potentiellement néphrotoxiques (p.ex. aminoglycosides, céphalosporines, furosémide), ainsi que chez les patients présentant une fonction rénale déficiente, la fonction rénale peut subir une détérioration additionnelle. Dans ces cas-là, la

fonction rénale est à contrôler sévèrement et si la fonction rénale se détériore, il y a lieu d'envisager de mettre fin à la thérapeutique.

Autres formes d'interaction :

Comme la solution de Nimotop contient 23,7 % d'alcool en volume, il y a lieu de tenir compte des interactions éventuelles avec les médicaments incompatibles avec l'alcool (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Interactions médicament-nourriture :

Jus de pamplemousse (Nimotop comprimés) :

Le jus de pamplemousse inhibe le système du cytochrome P 450 3A4. L'administration de dihydropyridines antagonistes du calcium avec du jus de pamplemousse a donc comme résultat une augmentation des concentrations plasmatiques et un prolongement de l'action de la nimodipine, à attribuer à une réduction du métabolisme de premier passage ou à une réduction de la clairance. L'effet hypotenseur peut donc être renforcé. Après la consommation de jus de pamplemousse, cet effet peut persister au moins 4 jours après la dernière prise de jus de pamplemousse. La consommation de pamplemousse / jus de pamplemousse est donc à éviter en cas de prise de nimodipine (voir « Posologie et mode d'administration »).

Preuve d'absence d'interaction :

La co-administration de nimodipine à l'équilibre à des patients sous traitement chronique par halopéridol n'a pas montré d'interactions potentielles entre les deux substances.

L'administration concomitante de nimodipine orale et de diazépam, glibenclamide, indométacine, ranitidine et warfarine n'a pas montré d'interactions potentielles avec ces substances.

Une étude in vitro a démontré que des taux plasmatiques thérapeutiques de propranolol n'influencent pas la liaison de la nimodipine.

Les études effectuées jusqu'à présent n'ont pas montré d'augmentation des taux plasmatiques de digoxine, lors d'administration simultanée de nimodipine et de digoxine. Néanmoins, il y a lieu d'être attentif aux symptômes d'un surdosage éventuel par digoxine. Le cas échéant, il est recommandé de déterminer les taux plasmatiques et si nécessaire, de réduire la dose du glucoside.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas d'études contrôlées adéquates chez la femme enceinte. Si la nimodipine doit être administrée au cours de la grossesse, les bénéfices et les risques potentiels doivent dès lors être soigneusement mis en balance en fonction de la sévérité du tableau clinique.

Nimotop solution pour perfusion contient 23,7 % d'alcool en volume, ce dont il faut tenir compte chez la femme enceinte ou qui allaite.

Allaitement

La nimodipine et ses métabolites se retrouvent dans le lait maternel, à des concentrations du même ordre de grandeur de celles du plasma de la mère. Il est conseillé aux mères qui allaitent de ne pas le faire pendant la prise du médicament.

Fertilité Dans des cas isolés de fécondation in vitro, les inhibiteurs calciques ont été associés à des modifications biochimiques réversibles de la tête des spermatozoïdes susceptibles d'entraîner une

altération de leur fonction. La pertinence de cette observation lors de traitement à court terme est inconnue.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

En principe, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être altérée par la survenue possible d'étourdissements. En cas d'utilisation de la solution pour perfusion de nimodipine, cette influence sera sans importance.

4.8 Effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec la nimodipine résumés aux tableaux ci-dessous sont basées sur les études cliniques menées avec la nimodipine dans l'indication hémorragie sous-arachnoïdienne d'origine anévrysmale (HSA-a), triés par catégories de fréquence du CIOMS III (études contre placebo : nimodipine N = 703 ; placebo N = 692 ; études non contrôlées : nimodipine N = 2496 ; situation au 31 août 2005). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les fréquences sont définies comme suit :

très fréquent ($\geq 1/10$),
 fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$),
 peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$),
 rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$),
 très rare ($< 1/10000$).

Description clinique	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Très rare ($< 1/10.000$)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Modifications du nombre de cellules sanguines		Thrombocytopénie		
Affections du système immunitaire				
Réaction aiguë d'hypersensibilité		Réaction allergique Éruption		
Affections du système nerveux				
Symptômes cérébro-vasculaires non spécifiques		Maux de tête, vertiges		
Affections cardiaques				
Arythmies non spécifiques		Tachycardie	Bradycardie	
Affections des vaisseaux sanguins				
Symptômes cardiovasculaires non spécifiques		Hypotension Vasodilatation		
Affections du système gastro-intestinal				
Symptômes gastro-intestinaux		Nausées	Iléus	
Affections hépatobiliaires				
Réactions hépatiques légères à modérées			Augmentation transitoire des	

Description clinique	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥1/1.000, <1/100)	Rare (≥1/10.000, <1/1.000)	Très rare (<1/10.000)
			enzymes hépatiques	
Affections générales et anomalies au site d'administration				
Réaction au site d'administration			Réactions au site d'injection et de perfusion (thrombo)phlébite	

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	--

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87
Fax : (+33) 3 83 65 61 33
E-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé

Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu
Tél. : (+352) 247-85592

Lien pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

4.9 Surdosage

Symptômes d'intoxication

Les symptômes d'un surdosage aigu auxquels il faut s'attendre sont une réduction marquée de la pression artérielle, une tachycardie ou une bradycardie, et (après administration orale) des symptômes gastro-intestinaux et des nausées.

Traitement d'une intoxication

En cas de surdosage aigu, le traitement par nimodipine doit être arrêté immédiatement. Les mesures d'urgence doivent être dictées par les symptômes. Si la substance a été ingérée oralement, un lavage gastrique avec addition de charbon de bois doit être envisagé comme mesure thérapeutique urgente. S'il y a une chute marquée de la pression artérielle, on peut administrer de la dopamine ou de la noradrénaline par voie intraveineuse. Aucun antidote spécifique n'étant connu, le traitement ultérieur des autres effets indésirables doit être dicté par les symptômes les plus marquants.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antagoniste du calcium, appartenant au groupe de la 1,4-dihydropyridine.

Code ATC : C08 CA06

La contraction des cellules musculaires lisses dépend des ions calcium qui pénètrent dans ces cellules lors de la dépolarisation, sous la forme de courants transmembranaires lents. La nimodipine inhibe le transfert des ions calcium dans ces cellules et elle inhibe donc la contraction des muscles lisses des vaisseaux. Lors d'expériences sur l'animal, la nimodipine avait un effet plus important sur les artères cérébrales que sur les autres artères de l'organisme. C'est sans doute parce que la nimodipine est fort lipophile, ce qui lui permet de passer la barrière hémato-méningée.

Des concentrations de 12,5 ng/ml de nimodipine ont été détectées dans le liquide cébrospinal de patients atteints d'une hémorragie sous-arachnoïdienne (SAH) et traités par nimodipine.

Le Nimotop a un effet anti-vasoconstricteur et anti-ischémique dans la sphère cérébrale.

La vasoconstriction, induite in vitro par diverses substances vaso-actives (p.ex. sérotonine, prostaglandine, histamine) ainsi que par le sang ou ses produits de dégradation, peut être évitée ou éliminée par le Nimotop. La nimodipine présente aussi des propriétés neuropharmacologiques et psychopharmacologiques.

Des recherches cliniques chez des patients souffrant de troubles circulatoires cérébraux aigus ont démontré que le Nimotop dilate les vaisseaux cérébraux et augmente l'irrigation cérébrale.

L'accroissement de la perfusion dans les parties lésées et moins irriguées du cerveau est, en règle générale, plus prononcé que dans les zones cérébrales intactes. Ceci était particulièrement marquant lors de spasmes vasculaires cérébraux après hémorragie sous-arachnoïdienne.

Les lésions neurologiques ischémiques et la mortalité chez des patients atteints d'une hémorragie sous-arachnoïdienne sont significativement réduites par un traitement à la nimodipine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Administrée oralement, la substance active nimodipine est presque entièrement absorbée.

Chez l'homme, la nimodipine est absorbée à raison d'au moins 50 %.

La substance active inchangée et ses métabolites précoces de « premier passage » sont détectés dans le plasma dès 10-15 minutes après la prise du comprimé. Après administration orale de plusieurs doses (3 x 30 mg/jour), la concentration plasmatique maximale (C_{max}) s'élève à 7,3 – 43,2 ng/ml chez la personne âgée. Ces concentrations sont atteintes après 0,6 – 1,6 heure (t_{max}). Avec une dose unique de 30 mg et 60 mg chez la personne jeune, la concentration plasmatique moyenne s'élève respectivement à 16 ± 8 ng/ml et 31 ± 12 ng/ml. La concentration plasmatique maximale et la surface sous la courbe (AUC) augmentent proportionnellement à la dose, jusqu'à la dose la plus élevée du test (90 mg).

En perfusion continue de 0,03 mg/kg/h, des concentrations plasmatiques moyennes à l'équilibre de 17,6 – 26,6 ng/ml sont obtenues. Après injection intraveineuse de bolus, la concentration plasmatique en nimodipine diminue en deux phases, avec des demi-vies de 5 - 10 minutes et environ 60 minutes. Le volume de distribution (V_{ss} , modèle à 2 compartiments) en administration IV est calculé sur 0,9 – 1,6 l/kg de poids corporel. La clairance totale (systémique) est de 0,6 – 1,9 l/h/kg.

Liaison aux protéines et distribution

La nimodipine est liée à 97 – 99 % aux protéines. Dans des études sur l'animal, la radioactivité de la [14 C]-nimodipine passait la barrière placentaire. Une distribution similaire est vraisemblable chez l'homme, mais elle n'a pas été démontrée expérimentalement. La concentration en nimodipine et/ou ses métabolites dans le lait de rate est beaucoup plus élevée que dans le plasma de la mère. Les concentrations en nimodipine dans le lait maternel humain étaient semblables à la concentration plasmatique correspondante de la mère.

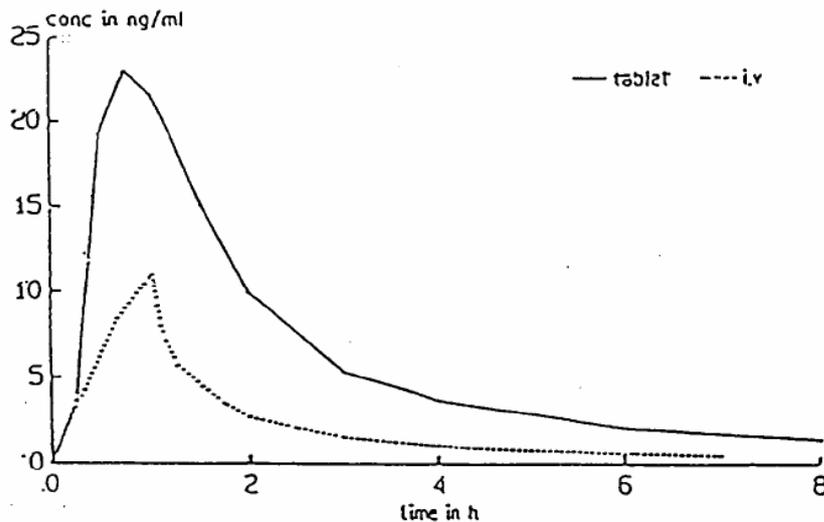
Après administration orale et IV, la nimodipine est détectée dans le liquide cébrospinal à des concentrations d'environ 0,5 % des concentrations mesurées dans le plasma. Ceci correspond environ avec la concentration plasmatique libre (non liée).

Métabolisme, élimination et excrétion

La nimodipine est éliminée par métabolisation via le système du cytochrome P450 3A4. Ceci se fait principalement par déshydrogénation de l'anneau dihydropyridine et clivage oxydatif de l'ester. Le clivage oxydatif de l'ester, l'hydroxylation des groupes 2- et 6-méthyle et la glucuronidation comme réaction de conjugaison sont les principales étapes suivantes du métabolisme. Les trois métabolites primaires qui apparaissent dans le plasma ne montrent pas d'activité résiduelle, ou alors sans importance thérapeutique.

Les effets d'induction ou d'inhibition des enzymes hépatiques sont inconnus. Chez l'homme, les métabolites sont éliminés pour environ 50 % par voie rénale et pour 30 % par voie biliaire. La cinétique d'élimination est linéaire.

La demi-vie de la nimodipine est de 1,1 à 1,7 heure. La demi-vie finale de 5-10 heures est sans importance pour la détermination de l'intervalle posologique.



Courbes des concentrations plasmatiques moyennes de nimodipine après administration orale de 30 mg en comprimé, et après perfusion intraveineuse de 0,015 mg/kg pendant 1 heure (n = 24 volontaires âgés).

Biodisponibilité

La biodisponibilité absolue est de 5 – 15 %, à attribuer à l'important métabolisme de premier passage (environ 85 – 95 %).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques, basées sur des études de toxicité conventionnelles, à dose unique et à administration répétée, sur la génotoxicité, la carcinogénicité et la fertilité masculine et féminine, ne montrent pas de risque particulier pour l'être humain. Chez la rate gravide, des doses de 30 mg/kg/jour et plus inhibent la croissance fœtale et résultent en un poids fœtal réduit. Une létalité embryonnaire a été observée pour 100 mg/kg/jour. Il n'a pas été constaté de tératogénicité. Chez le lapin, il n'a pas été observé d'embryotoxicité ni de tératogénicité pour des doses de 10 mg/kg/jour. Une étude péri-postnatale sur le rat a constaté une mortalité et un ralentissement du développement physique pour des doses de 10 mg/kg/jour et plus. Ces résultats n'ont pas été confirmés dans des études ultérieures.

Propriétés toxicologiques

Toxicité aiguë

Espèce	Sexe	Administration	DL ₅₀ mg/kg	Indice de confiance pour p ≤ 0,05
Souris	M	Orale	3562	(2746 - 4417)
Souris	M	Intraveineuse	33	(28 - 38)
Rat	M	Orale	6599	(5118 – 10003)
Rat	M	Intraveineuse	16	(14 – 18)
Lapin	F	Orale	± 5000	
Lapin	F	Intraveineuse	± 2,5	
Chien	F et M	Orale	1000 à 2000	
Chien	F et M	Intraveineuse	± 4,5	

La différence en valeurs de DL₅₀ après administration orale et intraveineuse montre qu'après administration orale de doses élevées sous forme de suspension, l'absorption de la substance active n'est pas complète ou est ralentie. Après administration orale, des signes de toxicité ne sont observés que chez la souris et le rat. Ces signes comprennent : légère cyanose, mobilité très réduite et dyspnée. Après administration intraveineuse, ces signes de toxicité sont observés chez toutes les espèces étudiées, ainsi que des convulsions tonico-cloniques.

Études de tolérance subaiguë sur 3 et 4 semaines après administration intraveineuse :

Des groupes de rats, 10 mâles et 10 femelles, ont reçu de la nimodipine pendant une période de 3 semaines, aux doses de 0,06, 0,2 et 0,6 mg/kg. La substance était émulsifiée dans une solution à 10 % de Cremophor et injectée dans la veine caudale. Tous les animaux ont survécu à la période de traitement sans un seul signe clinique. Les analyses de sang et d'urines n'ont montré aucun effet toxique de la nimodipine jusqu'à la dose de 0,6 mg/kg. L'autopsie des animaux étudiés, à la fin du traitement, a montré que les reins des rats mâles étaient significativement plus lourds. L'examen histopathologique des reins et de tous les autres systèmes organiques n'a cependant pas montré de résultats pathologiques. La tolérance locale, au site d'injection, était également bonne. Sans tenir compte des différences entre sexes, on peut poser que des dosages jusqu'à 0,2 mg/kg, une fois par jour par voie intraveineuse pendant une période de 3 semaines, peuvent être supportés sans effets toxiques.

La tolérance systémique et locale a été examinée au cours d'une étude de toxicité de 4 semaines, avec des administrations intraveineuses à des chiens. La substance a été administrée à des doses de 0,02,

0,06 et 0,2 mg/kg, en un mélange d'éthanol et de polyéthylène-glycol 400. Des tests cliniques et de laboratoire, ainsi que des examens macroscopiques et histopathologiques, n'ont montré aucune lésion provoquée par la substance.

Au cours d'une autre étude, 2 beagles mâles et 2 beagles femelles ont reçu 150 µg de nimodipine/kg/h en perfusion intraveineuse, 8 heures par jour, 7 jours par semaine, pendant 4 semaines. La substance était en solution dans le mélange ci-dessus et était administrée par bypass à la solution de Ringer; la même quantité de solvant a été administrée à 4 animaux contrôles en perfusion (placebo). La nimodipine a été tolérée sans développement de signes cliniques. Au cours d'une deuxième étude subaiguë sur le chien, une dose de 1,2 mg/kg/jour a été donnée en perfusion IV, 8 heures par jour (1,5 ml/kg/jour) pendant 4 semaines. Ceci a provoqué une chute de la pression sanguine et une accélération du rythme cardiaque, une heure après la perfusion. Les analyses hématologiques, biochimiques et urinaires n'ont pas montré de modifications à attribuer à la substance étudiée. Les examens macroscopiques et histopathologiques n'ont pas non plus montré de résultats pathologiques.

Études de tolérance subchronique

Chez le chien, l'administration orale de 10 mg/kg de poids corporel a donné une réduction du poids corporel, une baisse de l'hématocrite, de l'hémoglobine et des érythrocytes, une élévation de la fréquence cardiaque, et la pression sanguine a été affectée par la substance.

Études de tolérance chronique

Des rats ont été traités par de la nimodipine, ajoutée à leur nourriture. La dose journalière allait jusqu'à ± 90 mg/kg/jour pendant 2 ans. Les dosages jusqu'à 15 mg/kg/jour étaient bien supportés sans lésion notable, par les animaux mâles et femelles. Il n'y avait pas d'évidence d'effets oncogènes. Les dosages ci-dessus ont été administrés pendant 21 mois à des souris, aussi dans la nourriture. Cette étude n'a pas non plus montré d'activité tumorigène.

Une étude d'une année a examiné la tolérance systémique chez le chien à des dosages jusqu'à 6,25 mg de nimodipine/kg/jour. Les dosages jusqu'à 2,5 mg/kg n'avaient pas d'effet nuisible, tandis que la dose de 6,25 mg/kg a donné des modifications électrocardiographiques à attribuer à des troubles de la circulation sanguine dans le myocarde. Il n'a toutefois pas été observé de modifications histopathologiques du cœur à cette dose.

Études de toxicologie reproductive

Études de fertilité chez le rat

Des dosages jusqu'à 30 mg/kg/jour n'affectaient pas la fertilité de rats mâles et femelles, ni les générations suivantes.

Études d'embryotoxicité

L'administration de 10 mg/kg/jour à des rates gravides pendant l'embryogenèse n'a pas montré d'effets nuisibles. Des dosages de 30 mg/kg/jour et plus ralentissaient la croissance et donnaient lieu à un poids fœtal réduit. À 100 mg/kg/jour, le nombre d'embryons morts in utero augmentait. Il n'a pas été observé d'effets tératogènes.

Des études d'embryotoxicité chez le lapin, avec des doses orales jusqu'à 10 mg/kg/jour, n'ont pas montré d'effets tératogènes ni embryotoxiques.

Développement périnatal et postnatal chez le rat

Pour investiguer le développement périnatal et postnatal, des études ont été menées sur le rat avec des doses jusqu'à 30 mg/kg/jour. Une étude a montré une mortalité périnatale et postnatale augmentée, et un développement ralenti, pour des doses de 10 mg/kg/jour et plus. Ces résultats n'ont pas été confirmés dans des études ultérieures.

Études de tolérance spéciale

Études de carcinogénicité

Une étude de longue durée, où des doses jusqu'à 1800 ppm (environ 90 mg/kg/jour) de nimodipine étaient administrées dans la nourriture pendant 22 ans à des rats, n'a pas montré d'effet potentiellement oncogène. Une étude à long terme, où des souris recevaient, pendant 21 mois, 500 mg/kg/jour par voie orale, n'a pas montré d'effet potentiellement oncogène de la nimodipine.

Études de mutagénicité

La nimodipine a été largement étudiée sur le plan de la génotoxicité. Tous les tests des effets mutagènes et des mutations chromosomiques étaient négatifs.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Nimotop 30 mg comprimés : cellulose microcristallin — amidon de maïs — polyvidon 25 — crospovidon — Stéarate de magnésium — méthyle hydroxypropylcellulose — glycol de polyéthylène 4000 — dioxyde de titane (E171) — oxyde de fer, jaune (E172).

Nimotop 10mg/50ml solution pour perfusion : éthanol — glycol de polyéthylène — chlorure de sodium — acide citrique — de l'eau pour injection.

6.2 Incompatibilités

Des solutions co-perfusion sont : du solution de glucose 5%, solution de chlorure de sodium 0,9%, solution Ringer lactate, Solution de Ringer lactate avec magnésium, solution du dextrane 40 ou HAES® (poly(O-2-hydroxyéthyle) amidon 6% dans une proportion d'environ 1:4 (Nimotop : solution parallèle).

Mannitol, albumine humaine ou du sang sont aussi utilisables comme solution parallèle.

Nimotop solution pour perfusion ne peut pas être ajouté à un sac de perfusion ou bouteille en ne peut pas être mélangé avec des autres médicaments.

Veuillez aussi lire attentivement la rubrique 6.6 « Précautions particulières d'élimination et manipulation » avant d'administrer Nimotop solution pour perfusion.

6.3 Durée de conservation

3 ans pour comprimés

4 ans pour solution pour perfusion

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

La date de péremption est mentionnée sur l'emballage comme suit. EXP: mois - année. La date de péremption est toujours le premier jour du mois indiqué.

6.4 Précautions particulières de conservation

La substance active du Nimotop est sensible à la lumière. Le produit est donc à conserver et à employer à l'écart des rayons solaires directs.

On conseille pour la solution Nimotop de conserver le conditionnement primaire dans l'emballage secondaire jusqu'au moment de l'administration. Quand on sort la bouteille de l'emballage extérieur : tenir à l'abri des rayons solaires.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 50 comprimés Nimotop pour administration orale.

Flacon de 10 mg nimodipine/ 50 ml de solution pour perfusion intraveineuse ou instillation intracisternale + tubulure de perfusion.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Comme le composant actif de Nimotop est absorbé par le chlorure de polyvinyle (PVC), il est recommandé d'utiliser des tubulures à perfusion et des récipients en polyéthylène.

Il est recommandé d'utiliser des pompes, des seringues et des tubulures pour perfusion protégeant de la lumière (opaques, noires ou brunes, jaunes ou rouges).

Exposé à la lumière du jour ou artificielle diffuse, Nimotop est utilisable pendant 10 heures.

La tubulure de Nimotop en polyéthylène doit être connectée à la tubulure de co-perfusion et au cathéter central par un robinet à trois voies.

Pour une perforation correcte du bouchon d'injection, il est recommandé d'utiliser de fines aiguilles à injection. NE PAS UTILISER de grosses aiguilles, celles-ci pouvant abîmer et briser le bouchon, qui pourrait aboutir dans le flacon.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bayer SA-NV
J.E. Mommaertsiaan 14
B-1831 Diegem (Machelen)

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Nimotop comprimés : BE144006
Nimotop solution pour perfusion : BE144286

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23 août 1988
Date de dernier renouvellement : 17 octobre 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Dernière date d'approbation : 05/2021