

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr NIMOTOP®

(capsules de nimodipine)

30 mg

À prendre par voie orale

Traitement d'appoint
de l'hémorragie sous-arachnoïdienne

Inhibiteur calcique

Bayer Inc.
77 Belfield Road
Toronto (Ontario)
M9W 1G6
Canada
www.bayer.ca

Date de révision : 3 juillet 2008

Numéro de contrôle de la présentation : 120965

© 2008, Bayer Inc.

® NIMOTOP est une marque déposée de Bayer AG utilisée sous licence par Bayer Inc.

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr NIMOTOP®
(capsules de nimodipine à 30 mg)
À prendre par voie orale

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Traitement d'appoint de l'hémorragie sous-arachnoïdienne
Inhibiteur calcique

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

On considère la détérioration neurologique différée consécutive aux déficits ischémiques cérébraux comme un déterminant majeur du devenir des patients qui survivent à une première hémorragie sous-arachnoïdienne (H.S.A.). NIMOTOP (nimodipine) est un inhibiteur calcique du groupe des dihydropyridines qui semble exercer un effet plus marqué sur la circulation cérébrale que sur la circulation périphérique. Comme il agit sur le tonus du muscle lisse de la paroi vasculaire en modifiant le processus contractile, lequel dépend du mouvement du calcium extracellulaire vers l'intérieur des cellules au cours de la dépolarisation, NIMOTOP a été administré à des patients ayant présenté une H.S.A. en vue d'améliorer l'issue neurologique. Les études cliniques portant sur la nimodipine confirment son utilité comme appoint thérapeutique chez certains patients ayant subi une H.S.A. par rupture d'anévrisme, car elle améliore l'issue neurologique, en particulier chez les patients aux grades I à III de la classification de Hunt et Hess.

Toutefois, le mécanisme de l'effet bénéfique possible de la nimodipine est inconnu. On a commencé à administrer la nimodipine après une H.S.A. pour contrer le spasme des artères cérébrales, mais les données actuelles indiquent que la nimodipine ne réduit ni l'incidence ni l'intensité du spasme cérébral mis en évidence par l'angiographie.

La nimodipine est absorbée rapidement et complètement après l'administration de la capsule par voie orale. Comme le métabolisme de premier passage hépatique est important, seulement environ 10 % du médicament passe dans la circulation générale sous forme inchangée. Le médicament est décelable dans le plasma 15 minutes après l'administration par voie orale et les concentrations maximales sont atteintes en 90 minutes. La demi-vie d'élimination initiale est d'environ deux heures, ce qui démontre la nécessité de prises fréquentes, mais la demi-vie d'élimination finale est de huit à neuf heures. La biodisponibilité absolue de la nimodipine en capsule est d'environ 13 %. Les concentrations plasmatiques moyennes maximale et minimale n'ont pas été modifiées par l'administration à des volontaires de trois capsules par jour pendant sept jours.

La nimodipine est métabolisée par le système du cytochrome P₄₅₀, surtout par l'isoenzyme CYP3A4.

La nimodipine est liée à 99 % aux protéines sériques. Environ 80 % du médicament est éliminé dans la bile et 20 % par le rein. On croit que les métabolites de la nimodipine sont soit inactifs, soit considérablement moins actifs que le composé dont ils dérivent.

Âge : Au cours d'une étude menée en groupes parallèles auprès de 24 sujets âgés (59 à 79 ans) et de 24 sujets de 22 à 40 ans, l'ASC et la C_{\max} de la nimodipine ont été environ deux fois plus élevées chez les sujets âgés que chez les autres après l'administration par voie orale (dose unique de 30 mg et 30 mg tid pendant 6 jours pour atteindre l'état d'équilibre). Ces différences pharmacocinétiques liées à l'âge n'ont toutefois pas entraîné de modification jugée significative de la réponse clinique (voir **PRÉCAUTIONS** : **Personnes âgées**).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

NIMOTOP (nimodipine) peut constituer un traitement d'appoint utile pour améliorer l'issue neurologique chez les patients ayant subi une hémorragie sous-arachnoïdienne (H.S.A.) par rupture d'un anévrisme intracrânien.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la nimodipine ou à un des ingrédients du médicament. Une liste complète des ingrédients figure à la rubrique **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES** : **COMPOSITION** de la Monographie de produit.

La prise concomitante de capsules de nimodipine et de phénobarbital, de phénytoïne ou de carbamazépine, des antiépileptiques, est contre-indiquée, car elle pourrait entraîner une réduction significative de l'efficacité des capsules de nimodipine.

La prise concomitante de nimodipine et de rifampine est contre-indiquée, car elle pourrait entraîner une réduction significative de l'efficacité des capsules de nimodipine.

MISES EN GARDE

L'administration de NIMOTOP par l'injection du contenu de la capsule dans un cathéter intraveineux ou par d'autres voies parentérales est à proscrire parce qu'un lien temporel avec des effets indésirables graves et menaçant le pronostic vital, voire mortels, a été signalé (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).**

NIMOTOP (nimodipine) doit être administré avec une grande prudence en présence d'œdème cérébral ou de forte élévation de la pression intracrânienne. On n'a pas montré que le traitement par la nimodipine était associé à une augmentation de la pression intracrânienne, mais une surveillance étroite est préconisée quand la pression intracrânienne est élevée ou quand il y a beaucoup d'eau dans le tissu cérébral (œdème cérébral généralisé).

La prudence s'impose chez les patients hypotendus (pression systolique inférieure à 100 mm Hg) (voir **Tension artérielle**, ci-dessous).

NIMOTOP est métabolisé par le système du cytochrome P₄₅₀ 3A4. Les médicaments qui sont des inhibiteurs ou des inducteurs connus de ce système enzymatique peuvent donc altérer le métabolisme de premier passage ou l'élimination de la nimodipine. Les médicaments qui sont des inhibiteurs connus du système du cytochrome P₄₅₀ 3A4, et qui peuvent donc entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de nimodipine, sont les suivants :

- antibiotiques de la famille des macrolides (p. ex. érythromycine)

- inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. ritonavir)
- antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole)
- antidépresseurs (p. ex. néfazodone et fluoxétine)
- cimétidine
- acide valproïque.

Quand ces médicaments sont administrés à un patient traité par la nimodipine, il faut surveiller la tension artérielle et envisager au besoin une réduction de la dose de nimodipine (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

De rares cas de pseudo-obstruction intestinale (iléus paralytique) ont été signalés et on ne peut écarter la possibilité que NIMOTOP (nimodipine) en soit la cause. Trois patients ont répondu à un traitement conservateur, mais un quatrième a dû subir une décompression chirurgicale en raison d'une extrême distension du côlon.

Traitement des patients ayant subi une H.S.A.

Comme NIMOTOP (nimodipine) peut améliorer l'issue neurologique chez certains patients ayant subi une H.S.A., la décision de l'administrer ou non doit être prise tôt (si possible dans les quatre jours suivant l'ictus). Comme la nimodipine est un traitement d'appoint de l'H.S.A., une évaluation précoce et un programme thérapeutique complet, adapté à chaque patient et pouvant comprendre une neurochirurgie, s'imposent.

Tension artérielle

NIMOTOP (nimodipine) exerce les effets hémodynamiques d'un inhibiteur calcique. Au cours des études cliniques menées chez des patients ayant présenté une H.S.A., une hypotension a été signalée chez 6,6 % des patients aux grades III à V de la classification de Hunt et Hess ayant reçu des doses de 90 mg (n = 91) et chez 7,5 % des patients aux grades I et II de cette classification ayant reçu des doses allant de 30 à 60 mg (n = 255). Une baisse de la tension artérielle exigeant l'arrêt du traitement a été signalée chez 2,2 % des patients du premier groupe. Les hypertendus peuvent être plus sujets à une baisse de la tension artérielle. Néanmoins, la tension artérielle doit toujours faire l'objet d'une surveillance vigilante pendant le traitement par la nimodipine. L'administration de nimodipine n'est toutefois pas généralement recommandée chez les patients prenant un antihypertenseur, notamment d'autres inhibiteurs calciques, puisqu'elle peut potentialiser les effets de ces médicaments (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Antihypertenseurs**).

Chez des patients qui avaient par inadvertance reçu le contenu de capsules NIMOTOP par voie intraveineuse, il y a eu des effets indésirables graves, dont hypotension, collapsus cardiovasculaire et arrêt cardiaque.

L'administration concomitante d'un bêta-bloquant par voie intraveineuse peut entraîner une potentialisation des effets inotropes négatifs de la nimodipine et du bêta-bloquant, voire une insuffisance cardiaque décompensée.

Infarctus du myocarde

Comme aucune étude n'a été menée sur l'administration de NIMOTOP dans les cas d'infarctus aigu du myocarde, on ne peut écarter la possibilité que NIMOTOP ait des effets

semblables à ceux de la nifédipine à libération immédiate dans de tels cas. La nifédipine à libération immédiate est contre-indiquée dans les cas d'infarctus aigu du myocarde.

Angine de poitrine instable

Selon certaines études cliniques, le traitement de l'angine de poitrine instable par la forme à libération immédiate de la nifédipine, une dihydropyridine, accroît le risque d'infarctus du myocarde et de récurrence de l'ischémie.

PRÉCAUTIONS

Fécondation *in vitro*

Dans certains cas de fécondation *in vitro*, les inhibiteurs calciques ont été associés à des altérations biochimiques réversibles de la tête des spermatozoïdes pouvant entraîner une altération de la fonction de ceux-ci.

Dysfonctionnement hépatique

Le métabolisme de la nimodipine est réduit chez les patients atteints de dysfonctionnement hépatique. Ces patients doivent recevoir des doses de nimodipine plus faibles et leur tension artérielle et leur pouls doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Dysfonctionnement rénal

Les données concernant les patients présentant une insuffisance rénale sont insuffisantes. Chez les patients présentant une néphropathie avérée et/ou prenant un médicament néphrotoxique, la fonction rénale doit faire l'objet d'une surveillance étroite durant un traitement intraveineux par la nimodipine.

Emploi pendant la grossesse

On a démontré que NIMOTOP (nimodipine) produisait un effet tératogène chez les lapines et qu'il était embryotoxique chez les rates, causant une résorption fœtale, un arrêt de croissance et une augmentation de la fréquence des variations du squelette (pour plus de détails, voir **TOXICOLOGIE**). Comme on n'a pas démontré que la nimodipine n'avait pas d'effets indésirables sur le développement du fœtus humain, elle ne doit pas être administrée pendant la grossesse, à moins que les avantages escomptés ne l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus.

Allaitement

On a démontré que dans le lait maternel, les concentrations de nimodipine et de ses métabolites étaient du même ordre que dans le plasma maternel. On conseille aux mères d'interrompre l'allaitement pendant la prise du médicament.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de la nimodipine chez les enfants n'ont pas été démontrées.

Personnes âgées

Les études cliniques sur la nimodipine n'ont pas porté sur un nombre suffisant de sujets de 65 ans et plus pour qu'on puisse déterminer si la réponse clinique est différente chez elles. Selon d'autres données cliniques, la réponse est indépendante de l'âge. Il faut, règle générale, administrer la nimodipine avec prudence aux personnes âgées, car elles sont plus susceptibles de présenter une insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, de souffrir d'une maladie concomitante ou de prendre d'autres médicaments.

Prise avec des aliments

Une étude pharmacocinétique a montré que si la capsule de nimodipine était prise en même temps qu'un petit-déjeuner américain type, la biodisponibilité du médicament était environ 30 % moindre que si la capsule était prise à jeun. On doit recommander aux patients de toujours prendre la capsule de nimodipine à la même heure, avec des aliments ou non.

Effet sur la capacité de conduire et d'actionner une machine

Les réactions à la nimodipine, dont l'intensité varie d'une personne à l'autre, peuvent réduire la capacité de conduire ou d'actionner une machine, surtout au début du traitement, au moment de la modification du traitement médicamenteux ou si le patient consomme de l'alcool.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

La prise concomitante par voie orale de capsules de nimodipine et de phénobarbital, de phénytoïne ou de carbamazépine, des antiépileptiques, est contre-indiquée, car elle pourrait entraîner une réduction significative de l'efficacité des capsules de nimodipine.

La prise concomitante de nimodipine et de rifampine est contre-indiquée, car elle pourrait entraîner une réduction significative de l'efficacité des capsules de nimodipine.

Aperçu

Comme tous les autres médicaments, la nimodipine doit être administrée avec prudence aux patients prenant plusieurs médicaments. Les inhibiteurs calciques du groupe des dihydropyridines sont biotransformés par le système du cytochrome P₄₅₀, surtout l'isoenzyme CYP3A4. Si la nimodipine est associée à des médicaments dont la biotransformation suit la même voie, sa biodisponibilité peut être modifiée. Quand on amorce ou cesse le traitement par la nimodipine, il peut être nécessaire de modifier la posologie des médicaments concomitants qui sont métabolisés de la même façon, en particulier ceux dont l'index thérapeutique est faible et surtout chez les patients présentant une altération de la fonction rénale et/ou hépatique, pour que les taux sanguins thérapeutiques demeurent optimaux.

Les médicaments qui sont des inhibiteurs connus du système du cytochrome P₄₅₀, et qui peuvent donc entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de nimodipine, sont les antifongiques azolés, les inhibiteurs de la protéase du VIH, la fluoxétine, la néfazodone, la cimétidine, les antibiotiques de la famille des macrolides (p. ex. érythromycine), la quinidine, et l'acide valproïque. Quand ces médicaments sont administrés à un patient traité par la nimodipine, il faut surveiller la tension artérielle et envisager au besoin une réduction de la dose de nimodipine. Le patient ne doit pas boire de jus de

pamplemousse, un inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4, avant ni pendant le traitement par la nimodipine.

Il faut tenir compte de l'importance ainsi que de la durée des interactions quand on associe la nimodipine à des médicaments qui sont des inducteurs connus du système du cytochrome P₄₅₀. La prise concomitante de nimodipine et de phénobarbital, de phénytoïne, de carbamazépine ou de rifampine est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**). La dexaméthasone, la rifabutine et le millepertuis sont d'autres inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4.

Antihypertenseurs

La nimodipine peut potentialiser l'effet hypotensif d'antihypertenseurs, comme les antagonistes des récepteurs A1, les inhibiteurs de l'ECA, les alpha-bloquants, la méthyl dopa, les bêta-bloquants, les diurétiques, les inhibiteurs de la PDE5 et les autres inhibiteurs calciques. Si l'administration concomitante de nimodipine et de ces médicaments est inévitable, une surveillance étroite du patient s'impose (voir **MISES EN GARDE : Tension artérielle**).

Outre leur effet sur la tension artérielle, le vérapamil et le diltiazem sont des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 et peuvent réduire l'élimination de la nimodipine.

L'administration concomitante d'un bêta-bloquant par voie intraveineuse peut entraîner une potentialisation des effets inotropes négatifs de la nimodipine et du bêta-bloquant, voire une insuffisance cardiaque décompensée.

Cytochrome P₄₅₀

Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4

Antifongiques azolés

Aucune étude structurée n'a été menée pour déterminer s'il y avait une interaction entre la nimodipine et le kétoconazole. On sait que les antifongiques azolés inhibent le système du cytochrome P₄₅₀ 3A4 et diverses interactions ont été signalées pour d'autres inhibiteurs calciques du groupe des dihydropyridines. Par conséquent, on ne peut exclure la possibilité que la prise concomitante de capsules de nimodipine et de ces médicaments produise une augmentation considérable de la biodisponibilité systémique de la nimodipine en raison de la réduction du métabolisme de premier passage.

Cimétidine

Une étude pharmacocinétique a démontré que l'administration concomitante de cimétidine et de capsules de nimodipine fait presque doubler l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de nimodipine et fait augmenter d'environ 50 % la concentration plasmatique maximale de nimodipine. Les patients traités par les deux médicaments de façon concomitante doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, car il est possible que les effets de la nimodipine soient exagérés. Il peut être nécessaire de modifier la posologie de la nimodipine.

Fluoxétine

Chez 39 patients âgés (57 à 75 ans) ayant reçu la nimodipine à raison de 30 mg tid pendant au moins trois mois, l'administration concomitante de fluoxétine (20 mg/jour pendant 14 jours) a produit une hausse de 50 % des concentrations plasmatiques de nimodipine à l'état d'équilibre. Chez ces patients, les concentrations plasmatiques de fluoxétine ont baissé d'environ 20 % et celles de son métabolite actif, la norfluoxétine, n'ont pas été modifiées de façon significative. Chez les patients recevant la fluoxétine, une réduction de la dose de nimodipine peut être nécessaire.

Jus de pamplemousse

Selon des données publiées, le jus de pamplemousse peut, en inhibant le cytochrome P₄₅₀, produire une augmentation des concentrations plasmatiques et des effets pharmacodynamiques de certains inhibiteurs calciques du groupe des dihydropyridines, ce qui peut en potentialiser l'action hypotensive. Cet effet peut durer au moins quatre jours après l'ingestion de jus de pamplemousse. Le patient ne doit donc pas boire de jus de pamplemousse avant ni pendant le traitement par la nimodipine.

Inhibiteurs de la protéase du VIH

Aucune étude structurée n'a été menée pour déterminer s'il y avait une interaction entre la nimodipine et les inhibiteurs de la protéase du VIH. On a signalé que les médicaments de cette classe étaient de puissants inhibiteurs du système du cytochrome P₄₅₀ 3A4. On ne peut donc exclure la possibilité que l'administration concomitante de nimodipine et d'un inhibiteur de la protéase du VIH produise une augmentation marquée et cliniquement significative des concentrations plasmatiques de nimodipine.

Antibiotiques de la famille des macrolides

Aucune étude structurée n'a été menée pour déterminer s'il y avait une interaction entre la nimodipine et les antibiotiques de la famille des macrolides. Comme certains de ces antibiotiques sont des inhibiteurs connus du système du cytochrome P₄₅₀ 3A4, la possibilité d'interactions médicamenteuses ne peut être exclue. L'administration concomitante d'un antibiotique de la famille des macrolides et de nimodipine est donc à proscrire.

Acide valproïque

L'administration concomitante d'acide valproïque, un anticonvulsivant, peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de nimodipine (voir **MISES EN GARDE** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Antiépileptiques**).

Inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4

Antiépileptiques

Une étude pharmacocinétique menée auprès d'épileptiques recevant un traitement à long terme a montré que l'administration concomitante de capsules de nimodipine et d'un antiépileptique inducteur des isoenzymes du CYP₄₅₀ (phénobarbital, phénytoïne et/ou carbamazépine) réduit la biodisponibilité de la nimodipine d'environ 80 %. Au cours de la même étude, chez les patients recevant du valproate de sodium et des capsules de nimodipine, la biodisponibilité de la nimodipine a augmenté d'environ 50 %. La prise concomitante de

nimodipine et de phénobarbital, de phénytoïne ou de carbamazépine est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Autres médicaments

Nortriptyline

Chez 12 patients âgés (60 à 75 ans) ayant reçu la nimodipine à raison de 30 mg tid pendant au moins trois mois, l'administration concomitante de nortriptyline à raison de 10 mg tid pendant sept jours a produit des réductions non significatives de l'ASC_(0-24 h) et de la C_{max} de la nimodipine à l'état d'équilibre, soit respectivement de 10 et 17 %. La pharmacocinétique de la nortriptyline n'a pas été modifiée par la nimodipine.

Halopéridol

Chez 12 patients âgés (60 à 80 ans) recevant depuis au moins un mois une dose constante d'halopéridol (de 0,7 à 23 mg par jour selon les besoins de chaque patient), la prise de 30 mg tid de nimodipine pendant sept jours n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'halopéridol.

Warfarine

Selon une étude sur les interactions entre la nimodipine et la warfarine, il n'y a pas d'interaction significative sur le plan clinique entre les deux médicaments.

Diazépam

Selon une étude sur les interactions entre la nimodipine et le diazépam, il n'y a pas d'interaction significative sur le plan clinique entre les deux médicaments.

Alcool

La consommation d'alcool peut potentialiser l'effet hypotensif de la nimodipine et causer des étourdissements.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus souvent signalés au cours d'études à double insu menées auprès de patients prenant 60 ou 90 mg de nimodipine sous forme de capsule toutes les quatre heures (n = 666) ont été baisse de la tension artérielle (5,0 %), nausées (1,1 %), bradycardie (0,9 %), rash (0,8 %), œdème (0,6 %) et diarrhée (0,5 %). Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables dont la fréquence a été supérieure à 1 % (selon la dose).

| Nombre de patients (%) | | | | | | |
|--|----------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|-------------------|----------------------|
| Signe/symptôme | Nimodipine (toutes les 4 heures) | | | | | Placebo (n = 479) |
| | 0,35 mg/kg (n = 82) | 30 mg (n = 71) | 60 mg (n = 494) | 90 mg (n = 172) | 120 mg (n = 4) | |
| Baisse de la tension artérielle | 1 (1,2) | 0 | 19 (3,8) | 14 (8,1) | 2 (50,0) | 6 (1,2) |
| Épreuve fonctionnelle hépatique anormale | 1 (1,2) | 0 | 2 (0,4) | 1 (0,6) | 0 | 7 (1,5) |
| Œdème | 0 | 0 | 2 (0,4) | 2 (1,2) | 0 | 3 (0,6) |
| Diarrhée | 0 | 3 (4,2) | 0 | 3 (1,7) | 0 | 3 (0,6) |
| Rash | 2 (2,4) | 0 | 3 (0,6) | 2 (1,2) | 0 | 3 (0,6) |
| Maux de tête | 0 | 1 (1,4) | 6 (1,2) | 0 | 0 | 1 (0,2) |
| Symptômes gastro-intestinaux | 2 (2,4) | 0 | 0 | 2 (1,2) | 0 | 0 |
| Nausées | 1 (1,2) | 1 (1,4) | 6 (1,2) | 1 (0,6) | 0 | 0 |
| Dyspnée | 1 (1,2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Anomalies ECG | 0 | 1 (1,4) | 0 | 1 (0,6) | 0 | 0 |
| Tachycardie | 0 | 1 (1,4) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Bradycardie | 0 | 0 | 5 (1,0) | 1 (0,6) | 0 | 0 |
| Douleurs musculaires/crampes | 0 | 1 (1,4) | 1 (0,2) | 1 (0,6) | 0 | 0 |
| Acné | 0 | 1 (1,4) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Dépression | 0 | 1 (1,4) | 0 | 0 | 0 | 0 |

Les effets indésirables dont la fréquence a été inférieure à 1 % chez les sujets recevant 60 mg ou 90 mg toutes les quatre heures, toutes posologies confondues, ont été les suivants : hépatite, prurit, diaphorèse, hémorragie digestive, vomissements, thrombocytopénie, anémie, ictère, hématome, hyponatrémie, baisse de la numération plaquettaire, coagulation intravasculaire disséminée, thrombose veineuse profonde, palpitations, hypertension, insuffisance cardiaque congestive, sensation de tête légère, étourdissements, vasospasme réflexe, détérioration neurologique, respiration sifflante et toxicité de la phénytoïne.

Chez les patients gravement atteints, la mortalité globale a été plus importante dans le groupe recevant une dose de 90 mg de nimodipine toutes les quatre heures que dans celui recevant le placebo.

Des cas isolés d'augmentation de la concentration sérique de glucose chez des sujets non à jeun (0,8 %), de taux élevés de LDH (0,4 %), de baisse de la numération plaquettaire (0,3 %), de taux élevés d'azote uréique du sang (0,3 %), de taux élevés de phosphatase alcaline (0,2 %) et de taux élevés de SGPT (0,2 %) ont été signalés.

La survenue des effets indésirables associés à la prise d'inhibiteurs calciques doit être surveillée comme il convient.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Il y a eu des cas de décès et d'effets indésirables graves, dont hypotension, bradycardie, collapsus cardiovasculaire et arrêt cardiaque, chez des patients qui avaient par erreur reçu le contenu de capsules NIMOTOP par voie intraveineuse.

Les symptômes de surdosage sont liés aux effets cardiovasculaires et les patients peuvent présenter une dilatation des vaisseaux périphériques accompagnée de bouffées congestives, de maux de tête et d'une hypotension générale marquée.

Une hypotension cliniquement significative attribuable à un surdosage par NIMOTOP peut exiger des mesures de soutien cardiovasculaire, dont une surveillance étroite des fonctions

cardiaque et respiratoire. En cas de surdosage aigu, il faut cesser sur-le-champ le traitement par NIMOTOP. Les symptômes de surdosage aigu sont baisse marquée de la tension artérielle, tachycardie ou bradycardie et symptômes gastro-intestinaux et nausées.

Les mesures d'urgence dépendent des symptômes. Un lavage d'estomac avec ajout de charbon est un des traitements d'urgence qui doit être envisagé. En cas de baisse marquée de la tension artérielle, de la dopamine ou de la noradrénaline peut être administrée par voie intraveineuse. Comme on ne connaît pas d'antidote spécifique, le traitement ultérieur des autres effets secondaires doit viser les principaux symptômes. Comme la nimodipine est liée à 99 % aux protéines sériques, il est peu probable que la dialyse soit utile.

Pour obtenir les plus récents renseignements sur le traitement à administrer quand il croit qu'un patient a pris une dose excessive d'un médicament, le médecin doit envisager communiquer avec un centre antipoisons régional.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

L'administration de NIMOTOP par l'injection du contenu de la capsule dans un cathéter intraveineux ou par d'autres voies parentérales est à proscrire parce qu'un lien temporel avec des effets indésirables graves et menaçant le pronostic vital, voire mortels, a été signalé.

Le contenu de la capsule NIMOTOP ne doit pas être administré par une injection intraveineuse ni par d'autres voies parentérales.

Pour le traitement des déficits neurologiques consécutifs à l'hémorragie sous-arachnoïdienne (H.S.A.), l'administration de NIMOTOP (nimodipine) doit commencer aussi tôt que possible ou dans les quatre jours suivant le diagnostic de l'H.S.A.

La posologie de NIMOTOP (capsules de nimodipine) recommandée est de 60 mg (2 capsules à 30 mg) **par voie orale** toutes les quatre heures pendant 21 jours consécutifs après le diagnostic d'H.S.A. Certains patients ont reçu des doses de jusqu'à 90 mg toutes les quatre heures, mais l'innocuité de doses élevées chez les patients gravement atteints n'est pas bien démontrée (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Si le patient est incapable d'avaler, on peut aspirer le contenu de la capsule avec une seringue, le vider dans une sonde nasogastrique *in situ* et l'y faire descendre au moyen de 30 mL de soluté physiologique.

Le contenu de la capsule NIMOTOP ne doit pas être administré par une injection intraveineuse ni par d'autres voies parentérales (voir **MISES EN GARDE).**

Étant donné la possibilité d'hydrolyse dans une substance ayant un pH très alcalin, aucun mélange alcalin ne doit être administré pendant les deux heures qui précèdent ou qui suivent la prise de capsules NIMOTOP.

Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique, l'élimination peut être beaucoup réduite et la concentration plasmatique maximale, environ deux fois plus élevée. Par conséquent, la posologie ne doit être que d'une capsule NIMOTOP à 30 mg toutes les quatre heures chez ces patients.

NIMOTOP peut être administré durant une anesthésie ou une intervention chirurgicale. En cas d'intervention chirurgicale, l'administration de NIMOTOP doit se poursuivre, selon les posologies données ci-dessus, pour finir les 21 jours de traitement.

Les effets du médicament doivent faire l'objet d'une surveillance étroite chez tous les patients, surtout si de fortes doses sont administrées.

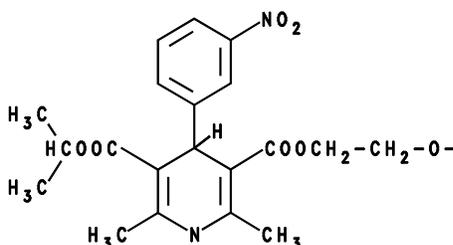
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : nimodipine

Nom chimique : Diméthyl-2,6 (nitro-3 phényl)-4 dihydro-1,4 pyridinedicarboxylate-3,5 d'isopropyle et de méthoxy-2 éthyle

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{21}H_{26}N_2O_7$

Poids moléculaire : 418,5

Description : La nimodipine est un ester diméthylique de l'acide pyridine-dicarboxylique. C'est une substance jaune composée de fins cristaux dont le point de fusion se situe entre 125 et 126 °C. Elle est soluble dans l'éthanol, le chloroforme, l'acétate d'éthyle et le polyéthylèneglycol, mais insoluble dans l'eau.

La nimodipine est stable dans les milieux neutres et acides et sensible aux alcalis. Elle est thermostable et non hygroscopique mais est moyennement photosensible, particulièrement en solution.

COMPOSITION

Capsules :

nimodipine
polyéthylèneglycol 400
essence de menthe poivrée
glycérine
gélatine
dioxyde de titane

STABILITÉ ET RANGEMENT

Les capsules NIMOTOP doivent être laissées dans l'emballage de papier métallisé du fabricant et conservées à 25 °C (températures permises : 15 à 30 °C). Ne pas exposer les capsules à la lumière ni au gel.

PRÉSENTATION

La capsule NIMOTOP (nimodipine) est en gélatine molle et de couleur ivoire. Elle porte la désignation «NIMOTOP» et contient 30 mg de nimodipine. Elle est offerte en boîte contenant 100 capsules enveloppées individuellement dans du papier métallisé.

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie chez l'animal

Chez de nombreuses espèces animales (souris, rats, lapins, chats, chiens, singes rhésus et singes-écureuils), la nimodipine administrée par voie intra-artérielle (artère carotide interne), intraveineuse, orale et sublinguale dilate les vaisseaux cérébraux et augmente le débit sanguin cérébral. Elle dilate non seulement les petits vaisseaux cérébraux, mais aussi les artères cérébrales de gros calibre, comme le tronc basilaire. L'augmentation du débit sanguin cérébral est liée à la dose : la dose la plus élevée produit un accroissement de 70 à 100 % par rapport à la valeur enregistrée avant l'emploi du médicament. La gamme des doses efficaces est de 0,001 à 0,1 mg/kg par voie i.v. et de 0,01 à 2,0 mg/kg par voie orale.

La nimodipine est fortement lipophile, ce qui lui permet de traverser la barrière hémato-encéphalique. Cette propriété a été démontrée après une injection i.v. de nimodipine titrée chez le rat.

L'augmentation du débit sanguin périphérique est moins marquée que celle du débit sanguin cérébral après administration de la même dose. Chez les rats normotendus, la nimodipine a beaucoup moins tendance à causer une chute de la tension artérielle que d'autres inhibiteurs calciques du groupe des dihydropyridines (p. ex. la nifédipine et la nicardipine). En plus d'exercer un effet dilatateur sur les vaisseaux cérébraux des animaux sains, la nimodipine prévient les lésions vasculaires cérébrales produites par l'ischémie transitoire, les électrochocs, l'anoxie ou l'hypoxie.

Chez le chat, l'administration prophylactique par voie orale d'une dose de 1 mg/kg de nimodipine a empêché toute altération de la reprise de l'irrigation sanguine du cerveau par suite d'une ischémie cérébrale globale de sept minutes; l'administration par voie orale d'une dose de 0,5 mg/kg a amélioré partiellement la reprise de l'irrigation sanguine. La nimodipine a réduit de façon radicale la mortalité consécutive à l'ischémie chez les animaux.

L'administration de nimodipine après la poussée ischémique s'est également révélée efficace.

Chez le chien, l'administration de nimodipine a aussi empêché que la reprise de l'irrigation sanguine soit altérée par suite d'une ligature temporaire de l'aorte. Le débit sanguin cérébral pendant la période d'hypo-irrigation post-ischémique retardée a presque doublé après l'administration prophylactique de 10 µg/kg de nimodipine par voie i.v., puis d'une perfusion de 1 µg/kg/min pendant les deux heures précédant la poussée ischémique.

L'effet de la nimodipine sur l'angiospasmе cérébral a été étudié après le déclenchement d'hémorragies sous-arachnoïdiennes expérimentales par l'injection intracisternale de sang autologue chez des chiens et des chats. Les mesures angiographiques des coupes transversales du tronc basilaire et des artères vertébrales des chiens anesthésiés ont démontré qu'une dose de 0,28 mg/kg de nimodipine administrée par voie sublinguale permettait de lever le spasme cérébral aigu. Cet effet s'est produit sans baisse marquée de la tension artérielle (diminution maximale de 10 % de la pression systolique). Au cours d'une étude semblable effectuée sur des chats anesthésiés, on a mesuré de façon continue le diamètre des vaisseaux de la pie-mère au moyen d'une caméra Vidicon et observé que des doses de 0,01 et de 0,1 mg/kg de nimodipine administrées par voie i.v. levaient également le spasme cérébral aigu. L'effet de la dose de 0,01 mg/kg était plus marqué sur les vaisseaux de la pie-mère ayant un diamètre supérieur à 100 µm que sur les vaisseaux de diamètre inférieur à 100 µm, tandis que le contraire s'est produit après l'administration de la dose de 0,1 mg/kg. La tension artérielle moyenne a baissé d'un maximum de 39 mm Hg une minute après l'injection de 0,01 mg/kg et, par la suite, la tension artérielle est progressivement revenue vers les valeurs de référence. La baisse maximale de 60 mm Hg de la tension artérielle moyenne une minute après l'injection de 0,1 mg/kg n'a été que légèrement atténuée pendant les 30 minutes qu'a duré la période d'observation consécutive à l'administration de la nimodipine.

Pharmacocinétique chez l'animal

Chez les rats et les chiens, la nimodipine marquée au ^{14}C a été absorbée rapidement et complètement après l'administration par voie orale. La concentration plasmatique maximale a été atteinte après 20 à 60 minutes chez les rats et après deux à trois heures chez les chiens. Une fois les concentrations plasmatiques maximales atteintes, la radioactivité a été éliminée du plasma et la demi-vie a été d'environ 40 minutes, huit heures et trois jours chez le rat et de huit heures et neuf jours chez le chien. Un effet de premier passage marqué a été observé chez les rats et le plasma contenait seulement 1 % de la substance inchangée 30 minutes après l'administration par voie orale. Chez les chiens, seulement 7 % de la substance inchangée était présente 90 minutes après l'administration par voie orale.

Chez les rats et les chiens, de 96 à 98 % de la nimodipine active inchangée était liée aux protéines plasmatiques. Les concentrations les plus élevées de nimodipine marquée au ^{14}C se trouvaient dans le foie et les concentrations les plus faibles, dans le cerveau.

L'absence de substance inchangée dans l'urine et dans la bile montre que la nimodipine a été éliminée complètement par biotransformation. L'élimination des métabolites chez les rats et les chiens s'est faite principalement dans la bile. D'après le ^{14}C , 80 % de l'activité a été éliminée dans les fèces et 20 % dans l'urine.

Chez le rat, environ 0,1 % de l'activité a été retrouvée dix jours après l'administration par voie orale de nimodipine marquée au ^{14}C . Chez le chien, les valeurs résiduelles correspondantes après neuf jours étaient d'environ 0,5 % de l'activité administrée.

TOXICOLOGIE

Études de toxicité aiguë

| Espèce | Sexe | Voie d'administration | DL₅₀ mg/kg | Limites de confiance (p = 0,05) |
|---------------|-------------|------------------------------|------------------------------|--|
| souris | m | orale | 3562 | (2746 à 4417) |
| souris | m | i.v. | 33 | (28 à 38) |
| rat | m | orale | 6599 | (5118 à 10 033) |
| rat | m | i.v. | 16 | (14 à 18) |
| lapin | f | orale | env. 5000 | - |
| lapin | f | i.v. | env. 2,5 | - |
| chien | m/f | orale | 1000 à 2000 | - |
| chien | m/f | i.v. | env. 4,0 | - |

L'administration par voie orale a causé une légère cyanose, une baisse de la motilité et une respiration haletante chez les souris et les rats. L'administration par voie intraveineuse a produit ces symptômes d'intoxication, accompagnés de spasmes toniques-cloniques et de spasmes d'extension chez toutes les espèces animales étudiées.

Études de toxicité subaiguë

Au cours d'études de toxicité subaiguë d'une durée de trois mois, des doses de jusqu'à 100 mg/kg/jour administrées par voie orale ont été bien tolérées par les rats et par les singes rhésus. Chez les chiens, une dose de jusqu'à 3 mg/kg/jour n'a pas eu d'effet toxique. La dose de 10 mg/kg/jour a entraîné des réactions d'intolérance, un retard de croissance et des modifications pathologiques des ondes P et T de l'ECG.

Les rats mâles ont toléré l'administration i.v. de doses de nimodipine de 0,06 et 0,2 mg/kg/jour et les rates, de doses de 0,06, 0,2 et 0,6 mg/kg/jour. À ces doses, aucun signe d'altération n'a été noté. La nimodipine administrée par perfusion intraveineuse à raison de 150 µg/kg/h pendant huit heures par jour et durant une période de quatre semaines a été bien tolérée par des chiens beagles et aucun signe de lésion locale ni générale n'a été observé.

Études de toxicité chronique

Au cours d'une étude d'une durée d'un an menée sur des chiens, des doses de 2,5 mg/kg de nimodipine administrées par voie orale ont été bien tolérées. Après avoir reçu par voie orale des doses de 6,25 mg/kg de nimodipine, trois animaux sur huit ont présenté un sous-décalage du segment S-T de l'électrocardiogramme traduisant une perturbation locale du débit sanguin. Toutefois, l'examen histopathologique n'a révélé aucun signe de lésion du myocarde.

Études sur la reproduction

On a montré que la nimodipine avait un effet tératogène sur les lapines himalayennes. L'administration par gavage de doses de 1 et 10 mg/kg/jour du 6^e au 18^e jour de la gestation a entraîné une hausse de la fréquence des malformations et de l'arrêt de croissance chez les fœtus, mais la dose de 3,0 mg/kg/jour n'a pas produit ces effets dans l'une des deux études identiques menées sur des lapines. Dans la seconde étude, on a noté une augmentation de la

fréquence de l'arrêt de croissance des fœtus à la dose de 1,0 mg/kg/jour, mais non aux doses plus élevées. La nimodipine s'est révélée embryotoxique, causant une résorption et un arrêt de croissance des fœtus chez les rates Long Evans à la dose de 100 mg/kg/jour administrée par gavage du 6^e au 15^e jour de la gestation. Deux autres études menées sur des rates ont montré que des doses de 30 mg/kg/jour de nimodipine, administrées par gavage du 16^e jour de la gestation jusqu'au sacrifice de l'animal au 20^e jour de la gestation ou au 21^e jour du post-partum, étaient associées à une fréquence plus élevée de variations du squelette, d'arrêt de croissance des fœtus et de mortinatalité, mais pas à des malformations.

La nimodipine administrée par voie orale à des doses de jusqu'à 30 mg/kg/jour n'a pas nuit à la fécondité ni à la performance de reproduction générale des rats et n'a pas porté atteinte aux animaux de la première ni de la deuxième génération.

Études du pouvoir carcinogène

Au cours d'une étude de deux ans, la fréquence des adénocarcinomes de l'utérus et des adénomes des cellules interstitielles des testicules a été plus élevée chez des rats dont la nourriture contenait l'équivalent de 91 à 121 mg/kg/jour de nimodipine que chez des animaux témoins recevant un placebo. Toutefois, les différences n'étaient pas statistiquement significatives et les taux élevés de lésions se situaient dans l'écart observé pour ces tumeurs chez les rats Wistar témoins. La nimodipine ne s'est pas révélée carcinogène au cours d'une étude de 91 semaines menée sur des souris, mais la forte dose du médicament ajoutée au régime, équivalente à des doses de nimodipine allant de 546 à 774 mg/kg/jour, a raccourci l'espérance de vie des animaux.

Études du pouvoir mutagène

Les études portant sur le pouvoir mutagène de la nimodipine ont été négatives lorsqu'elles ont été effectuées selon le test Salmonella/microsomes pour évaluer les effets mutagènes ponctuels, ainsi que selon le test du micronoyau et le test de létalité dominante.

RÉFÉRENCES

Pharmacologie préclinique et clinique

1. Allen GS, Ahn HS, et al. Cerebral arterial spasm - a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *New Engl J Med* 1983; 308 (11): 619-624.
2. Auer LM. Pial arterial vasodilation by intravenous nimodipine in cats. *Drug Res* 1981; 31 (2): 1423-1425.
3. Auer LM, Ito Z, Suzuki A, Ohta H. Prevention of symptomatic vasospasm by topically applied nimodipine. *Acta Neurochir* 1982; 63: 297-302.
4. Harper AM, Craigen L, Kazda S. Effect of the calcium antagonist, nimodipine on cerebral blood flow and metabolism in the primate. *J Cereb Blood Flow Metab* 1981; 1:349-356.
5. Itil TM, Michael ST, Hoffmeister F, Kunitz A, Eralp E. Nimodipine, a calcium antagonist vasodilator and psychotropic properties (a controlled quantitative pharmacologic-EEG study). *Curr Ther Res* 1984; 35 (3): 405-422.
6. Kazda S, Hoffmeister F, Garthoff B, Towart R. Prevention of the post-ischemic impaired reperfusion of the brain by nimodipine (BAY g 9736). *Acta Neurol Scand* 1979; 60:(suppl.72): 302-303.
7. Kazda S, Garthoff B, Krause HP, Schlossmann K. Cerebrovascular effects of the calcium antagonistic dihydropyridine derivative nimodipine in animal experiments. *Drug Res* 1982; 32: (I): 331-338.
8. Kazda S, Garthoff B, Luckhaus G, Nash G. Prevention of cerebral vascular lesions and mortality in stroke-prone spontaneously hypertensive rats by the calcium antagonist nimodipine. In Godfraind T, et al (eds) *Calcium Modulators*. Elsevier Biomedical Press 1982; 155-167.
9. Neil-Dwyer G, et al. Early intervention with nimodipine in subarachnoid hemorrhage. *Eur Heart J* 1987; 8 (Suppl.K): 41-47.
10. Petruk KC, West M, Mohr G, Weir BKA, Benoit BG, et al. Nimodipine treatment in poor-grade aneurysm patients. Results of a multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *J Neurosurg* 1988; 68: 505-517.
11. Philippon J, Grob R, Dagueau F, et al. Prevention of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. A controlled study with nimodipine. *Acta Neurochir (Wien)* 1986; 82:110-114.
12. Pickard, J.E. et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid hemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *Br Med J* 1989; 298:637-642.
13. Tanaka K, Gotch F, Muramatsu F, Fukuuchi Y, Amano T, Okayasu H, Suzuki N. Effects of nimodipine (BAY e 9736) on cerebral circulation in cats. *Drug Res* 1980; 30 (II): 1494-1497.

14. Towart R. The selective inhibition of serotonin-induced contractions of rabbit cerebral vascular smooth muscle by calcium-antagonistic dihydropyridine. *Circ Res* 1981; 48:650-659.
15. Towart R. Predilective relaxation by the calcium antagonist nimodipine (BAY e 9736) of isolated cerebral blood vessels, contracted with autologous blood. *Br J Pharmacol* 1981; 74 (1): 268-269.
16. Van den Kerckhoff W Drewes LR. Transfer of the Ca-antagonists nifedipine and nimodipine across the blood-brain barrier and their regional distribution in vivo. *J Cerebr Blood Flow Metab* 1985; 5 (Suppl. 1): S459-S460.
17. White RP, Cunningham MP, Robertson JT. Effect of the calcium antagonist nimodipine on contractile responses of isolated canine basilar arteries induced by serotonin, prostaglandin F_{2a}, thrombin, and whole blood. *Neurosurgery* 1982; 10 (3): 344-348.