

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Comprimés ^{Pr}NIMOTOP[®]

comprimés de nimodipine, norme Bayer

30 mg

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 rédaction :

Date de révision :
3 novembre 2011

Numéro de contrôle de la présentation: 148221

© 2011, Bayer Inc.

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

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
SURDOSAGE	13
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
RANGEMENT ET STABILITÉ	16
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
ESSAIS CLINIQUES	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	20
TOXICOLOGIE	21
RÉFÉRENCES	24
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	26

Comprimés ^{Pr}NIMOTOP[®]

comprimés de nimodipine, norme de Bayer

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1 – Sommaire des renseignements sur le produit

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux
orale	comprimés, 30 mg	Crospovidone, oxyde de fer jaune, hypromellose, macrogol, stéarate de magnésium, amidon de maïs, cellulose microcristalline, povidone et dioxyde de titane

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

Les comprimés NIMOTOP (comprimés de nimodipine) peuvent constituer un traitement d'appoint utile pour améliorer l'issue neurologique chez les patients ayant subi une hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) par rupture d'un anévrisme intracrânien.

Personnes âgées (> 65 ans)

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.

Enfants (< 18 ans)

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

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la nimodipine ou à un des ingrédients du médicament.
- La prise concomitante de comprimés 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 comprimés de nimodipine.
- La prise concomitante de nimodipine et de rifampine est contre-indiquée, car elle pourrait entraîner une réduction significative de l'efficacité des comprimés de nimodipine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les comprimés NIMOTOP (comprimés de nimodipine) doivent être administrés 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).

NIMOTOP ne doit pas être utilisé chez les patients ayant subi une hémorragie sous-arachnoïdienne traumatique, parce qu'on n'a pas démontré que les avantages du traitement l'emportaient sur les risques et qu'on ne peut déterminer les groupes précis de patients qui pourraient profiter de NIMOTOP dans un tel cas.

La prudence s'impose chez les patients hypotendus (pression systolique inférieure à 100 mm Hg) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire**).

Chez les patients qui souffrent d'angine de poitrine instable ou qui ont présenté un infarctus aigu du myocarde moins de quatre semaines auparavant, le médecin doit sopeser les risques possibles (p. ex. réduction de la perfusion des artères coronaires et ischémie myocardique) et les avantages (p. ex. amélioration de la perfusion cérébrale).

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 :

- antidépresseurs (p. ex. néfazodone et fluoxétine)
- antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole)
- cimétidine
- inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. ritonavir)
- antibiotiques de la famille des macrolides (p. ex. érythromycine)
- 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 les comprimés NIMOTOP (comprimés de nimodipine) en soient 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.

Appareil cardiovasculaire

Les comprimés NIMOTOP (comprimés de nimodipine) exercent les effets hémodynamiques d'un inhibiteur calcique. Au cours des études cliniques menées chez des patients ayant subi une HSA, 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 – Interactions médicament-médicament : Antihypertenseurs**).

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.

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.

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.

En principe, la capacité de conduire ou d'actionner une machine peut être réduite en raison des étourdissements qui peuvent survenir.

Foie/voies biliaires/pancréas

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.

Fécondité

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.

Rein

Les données concernant les patients qui présentent une altération de la fonction rénale sont insuffisantes.

Populations particulières

Femmes enceintes

On n'a pas démontré que la nimodipine n'avait pas d'effets indésirables sur le développement du fœtus humain,

On a démontré que la 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 de plus de détails, voir **TOXICOLOGIE – Études sur la reproduction**).

La nimodipine ne doit donc pas être administrée pendant la grossesse, à moins que les avantages escomptés ne l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus (voir **TOXICOLOGIE – Études sur la reproduction**).

Personnes âgées (> 65 ans)

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.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de la nimodipine chez les personnes de moins de 18 ans n'ont pas été établies. NIMOTOP n'est donc pas recommandé chez les enfants.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

Les réactions indésirables à la nimodipine ont été évaluées chez les 1395 patients présentant une hémorragie sous-arachnoïdienne qui ont participé aux essais cliniques contrôlés par placebo. Au cours de ces essais, 703 patients ont reçu la nimodipine par voie orale et 692 patients ont reçu un placebo.

Réactions indésirables au médicament au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, la fréquence des réactions indésirables au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence des réactions indésirables en pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence observée au cours des essais cliniques sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables aux médicaments qui viennent d'essais cliniques sont utiles pour cerner les effets indésirables liés aux médicaments et pour évaluer leur fréquence.

Les réactions indésirables à la nimodipine ci-dessous sont celles qui ont été courantes et moins courantes au cours de l'essai clinique à double insu contrôlé par placebo (*British Aneurysm and Nimodipine Trial* [essai BRANT]).

Tableau 2 – Réactions indésirables au médicament		
	Nimodipine (2 comprimés à 30 mg toutes les 4 heures)	Placebo
Signe/symptôme	60 mg (N = 278) n (%)	(N = 276) n (%)
<i>Sang et moelle osseuse</i>		
Anémie	1 (0,4 %)	0
Hémorragie colique	1 (0,4 %)	0
Hématome	1 (0,4 %)	0
Thrombocytopénie	1 (0,4 %)	0
<i>Appareil cardiovasculaire</i>		
Maux de tête	3 (1,1 %)	1 (0,4 %)
Hypertension	1 (0,4 %)	0
Hypotension	1 (0,4 %)	2 (0,7 %)
Vasodilatation (bouffées congestives)	1 (0,4 %)	0
<i>Tube digestif</i>		
Nausées	1 (0,4 %)	0
<i>Foie et voies biliaires</i>		
Ictère	2 (0,7 %)	1 (0,4 %)
Anomalies des tests hépatiques	2 (0,7 %)	4 (1,4 %)
<i>Appareil respiratoire</i>		
Bronchospasme	0	1 (0,4 %)
<i>Peau</i>		
Rash	2 (0,7 %)	1 (0,4 %)

Abréviations : N = nombre de patients; n = nombre de patients ayant présenté une réaction donnée

Les autres réactions peu courantes ou rares signalées par les sujets d'autres essais cliniques sur le traitement de l'HSA sont réaction allergique, bradycardie, iléus et tachycardie.

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.

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

Réactions indésirables au médicament signalées depuis la commercialisation

Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements

Troubles du système nerveux : maux de tête

Troubles vasculaires : hypotension

Anomalies des épreuves sanguines et biologiques

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 de phosphatase alcaline (0,2 %) et de taux élevés de SGPT (0,2 %) ont été signalés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

- **La prise concomitante par voie orale 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 comprimés de nimodipine.**
- **La prise concomitante de nimodipine et de rifampine est contre-indiquée, car elle pourrait entraîner une réduction significative de l'efficacité des comprimés 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 commun sont d'autres inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4.

Interactions médicament-médicament

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
Alcool	T	↑ NIMOTOP	La consommation d'alcool peut potentialiser l'effet hypotensif de la nimodipine et causer des étourdissements.
Anticoagulant : warfarine	EC	Pas d'effet sur NIMOTOP	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.
Anticonvulsivant : acide valproïque	EC	↑ NIMOTOP	Au cours d'une étude pharmacocinétique menée auprès d'épileptiques recevant un traitement à long terme, l'administration concomitante de valproate de sodium et de nimodipine perorale a augmenté la biodisponibilité de la nimodipine de 50 %. Par conséquent, l'administration concomitante d'acide valproïque, un anticonvulsivant, peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de nimodipine.
Antidépresseur (ISRS) : fluoxétine	EC	↑ NIMOTOP	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.
Antidépresseur (tricyclique) : nortriptyline	EC	Pas d'effet sur NIMOTOP	Chez 12 patients âgés ayant reçu la nimodipine (30 mg tid) pendant au moins trois mois, l'administration concomitante de nortriptyline (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.
Antiépileptique : phénobarbital, phénytoïne et/ou carbamazépine	EC	↓ NIMOTOP/ ↑ NIMOTOP	Une étude pharmacocinétique menée auprès d'épileptiques recevant un traitement B long terme a montré que l'administration concomitante de comprimés de nimodipine et d'un antiépileptique inducteur des isoenzymes du CYP ₄₅₀ (phénobarbital, phénytoïne et/ou carbamazépine) réduit la biodisponibilité de la nimodipine d'environ 80 %. La prise concomitante de nimodipine et de phénobarbital, de phénytoïne ou de carbamazépine est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).
Antipsychotique : halopéridol	EC	Pas d'effet sur NIMOTOP	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.
Anxiolytique, sédatif : diazépam	EC	Pas d'effet sur NIMOTOP	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.
Antifongiques azolés : kétoconazole	T	↑ NIMOTOP	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 P ₄₅₀ 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 comprimés 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.

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
Antagoniste des récepteurs H ₂ : cimétidine	EC	↑ NIMOTOP	Une étude pharmacocinétique a démontré que l'administration concomitante de cimétidine et de comprimés 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.
Inhibiteurs de la protéase du VIH : ritonavir	T	↑ NIMOTOP	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 P ₄₅₀ 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 : érythromycine	T	↑ NIMOTOP	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 P ₄₅₀ 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.

Légende : EC = essai clinique; T = théorique

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 ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire**).

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.

Interactions médicament-aliment

Deux études ont été menées sur les effets d'un petit déjeuner type sur la biodisponibilité de la nimodipine en comprimé. Elles ont montré que la présence d'aliments ralentissait l'absorption de la nimodipine, comme en témoignaient la réduction de la C_{max} (d'environ 40 %) et l'augmentation du t_{max} (d'environ 100 %), mais sans modifier l'importance de son absorption.

On doit recommander aux patients de toujours prendre le comprimé de nimodipine à la même heure, avec des aliments ou non.

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.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les produits à base d'herbe médicinale contenant du millepertuis commun (*Hypericum perforatum*) peuvent réduire la concentration plasmatique de nimodipine. Les puissants inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4 doivent être administrés avec prudence en association aux comprimés NIMOTOP.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations générales

Les comprimés NIMOTOP (comprimés de nimodipine) contiennent 30 mg de nimodipine, le principe actif, comme les capsules NIMOTOP à 30 mg. On a montré qu'avec le comprimé de nimodipine à 30 mg, l'aire sous la courbe (ASC) était la même qu'avec la capsule de nimodipine à 30 mg (voir **[ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique : Absorption](#)**).

Il ne faut pas dissoudre les comprimés NIMOTOP dans un liquide quelconque (p. ex. eau ou solution salée) pour l'administrer par injection intraveineuse ou une autre voie parentérale.

Dose recommandée et réglage de la posologie

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

La posologie recommandée des comprimés NIMOTOP (comprimés de nimodipine) est de 60 mg (2 comprimés à 30 mg) **par voie orale** toutes les quatre heures pendant 21 jours consécutifs après le diagnostic d'HSA. 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 **[RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#)**).

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 comprimés NIMOTOP.

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.

Populations particulières

Insuffisants hépatiques

Chez les insuffisants hépatiques, 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'un comprimé NIMOTOP à 30 mg toutes les quatre heures chez ces patients.

Insuffisants rénaux

Les données concernant les patients qui présentent une altération de la fonction rénale sont insuffisantes.

Personnes âgées (> 65 ans)

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.

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.

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.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de la nimodipine chez les personnes de moins de 18 ans n'ont pas été établies. NIMOTOP n'est donc pas recommandé chez les enfants.

Dose oubliée

Si le patient a oublié de prendre une dose, il doit la prendre dès qu'il s'en souvient. Il doit ensuite continuer de prendre les comprimés à intervalles de quatre heures.

En cas d'oubli, le patient ne doit pas doubler la dose suivante.

Administration

Les comprimés doivent être avalés entiers avec beaucoup de liquide (de préférence un verre d'eau), sans égard au moment des repas. Il ne faut pas écraser les comprimés NIMOTOP, car cela réduit la biodisponibilité et l'efficacité clinique du médicament. Les comprimés ne doivent pas être pris en position couchée. Le patient ne doit pas boire de jus de pamplemousse.

L'intervalle entre deux doses successives ne doit pas être de moins de quatre heures.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge des cas de surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison régional.

Symptômes d'intoxication

Les symptômes de surdosage aigu sont liés aux effets cardiovasculaires et le patient peut présenter hypotension générale marquée, tachycardie ou bradycardie, bouffées congestives, maux de tête, symptômes gastro-intestinaux et nausées.

Traitement de l'intoxication

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.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

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 (HSA). 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 subi une HSA 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 HSA 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 HSA 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.

Pharmacocinétique

Absorption

Administrée par voie orale, la nimodipine est presque totalement absorbée. Le principe actif sous forme inchangée et ses métabolites de premier passage initiaux sont décelés dans le plasma seulement 10 à 15 minutes après l'ingestion du comprimé. Chez les personnes âgées, l'administration par voie orale de doses multiples (3 comprimés à 30 mg/jour) produit des concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de 7,3 à 43,2 ng/mL dans un délai de 0,6 à 1,6 heure (t_{max}). Chez des sujets jeunes, des doses uniques de 30 ou 60 mg produisent des concentrations plasmatiques maximales moyennes de 16 ± 8 ng/mL et 31 ± 12 ng/mL, respectivement. La concentration plasmatique maximale et l'aire sous la courbe ont été proportionnelles à la dose, jusqu'à la dose maximale évaluée (90 mg).

Une étude a été menée pour évaluer la bioéquivalence des comprimés NIMOTOP (comprimés de nimodipine) et de NIMOTOP (capsules de nimodipine). Elle a montré que l'ASC produite par le comprimé était comparable à celle produite par la capsule, soit respectivement de 91,1 et 103,5 nanogrammes par heure par millilitre (ng.h/mL), ce qui donne un rapport entre l'ASC moyenne produite par le comprimé et celle produite par la capsule de 0,88 (intervalle de confiance [IC] bilatéral de 90 % : 80 à 97 %). Avec le comprimé, la C_{max} a été inférieure à celle atteinte avec la capsule (45,6 et 69,1 ng/mL, respectivement), le rapport entre les C_{max} moyennes ayant été de 0,66 (IC bilatéral de 90 % : 55 à 79 %). Avec le comprimé, le t_{max} a été plus long qu'avec la capsule (0,77 et 0,59 h, respectivement). Le rapport entre le t_{max} moyen avec le comprimé et celui avec la capsule a été de 1,31, l'IC bilatéral de 90 % ayant été de 111 à 154 %.

Deux études ont été menées sur les effets d'un petit déjeuner type sur la biodisponibilité de la nimodipine en comprimé. Elles ont montré que la présence d'aliments ralentissait l'absorption de la nimodipine, comme en témoignaient la réduction de la C_{max} (d'environ 40 %) et l'augmentation du t_{max} (d'environ 100 %), mais sans modifier l'importance de son absorption.

Diffusion

Les études chez les animaux indiquent que la nimodipine diffuse bien dans les tissus quand elle est prise par voie orale. Entre 97 et 99 % de la nimodipine se lie aux protéines plasmatiques.

La diffusion de la nimodipine dans le liquide céphalorachidien (LCR) semble limitée. La prise par voie orale de 0,35 mg/kg de nimodipine toutes les quatre heures pendant trois semaines a produit des concentrations moyennes dans le LCR et le plasma de 0,77 et 6,9 ng/mL, respectivement. Toutefois, des concentrations de jusqu'à 12,5 ng/mL auraient été décelées dans le LCR de patients traités par la nimodipine après une HSA.

Chez la rate, on a montré que la nimodipine et/ou ses métabolites atteignaient des concentrations beaucoup plus élevées dans le lait que dans le plasma. Chez l'humain, on a aussi montré que la nimodipine passait dans le lait maternel, où ses concentrations sont inférieures à celles atteintes dans le plasma maternel.

Métabolisme

La nimodipine subit un important métabolisme de premier passage dans le foie, par l'entremise du système du cytochrome P₄₅₀ 3A4. La biodisponibilité moyenne de la nimodipine en comprimé va de ± 3 à 12 % chez des personnes en bonne santé et à 16 % (écart : 3 à 30 %) chez des patients ayant subi une HSA.

La biodisponibilité est significativement plus élevée chez les patients qui présentent une maladie du foie (p. ex. cirrhose), chez qui la C_{max} est environ deux fois celle chez les patients en bonne santé. La dose de nimodipine doit donc être réduite en présence d'une maladie du foie (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Populations particulières : Insuffisants hépatiques**).

Élimination

Il y a deux voies d'élimination de la nimodipine et de ses métabolites. Environ 50 % des métabolites sont éliminés par voie rénale et 30 % dans les fèces en raison de l'élimination biliaire. On croit que les métabolites de la nimodipine sont soit inactifs, soit beaucoup moins actifs que le composé mère. La cinétique d'élimination est linéaire. La demi-vie de la nimodipine est d'entre 1,1 et 1,7 heure et la demi-vie terminale est d'environ 5 à 10 heures, indépendamment de la dose.

La nimodipine est éliminée presque exclusivement sous forme de métabolites, moins de 1 % du médicament étant retrouvé sous forme inchangée dans l'urine. Il n'y a pas eu de signes d'accumulation chez des patients recevant 40 mg de nimodipine trois fois par jour pendant sept jours.

Populations et affections particulières

Personnes âgées (> 65 ans)

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.

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. 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.

Enfants (< 18 ans)

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

Insuffisance rénale

Les données concernant les patients qui présentent une altération de la fonction rénale sont insuffisantes.

Insuffisance hépatique

Chez les insuffisants hépatiques, 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'un comprimé NIMOTOP à 30 mg toutes les quatre heures chez ces patients.

RANGEMENT ET STABILITÉ

Les comprimés NIMOTOP doivent être conservés dans leur emballage d'origine, entre 15 et 30 °C. Ne pas les exposer à l'humidité.

Garder hors de la portée des enfants.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés NIMOTOP à 30 mg sont présentés dans une plaquette alvéolée qui contient 100 comprimés pelliculés ronds de couleur jaune. Le comprimé porte la croix Bayer d'un côté et l'inscription « SK » de l'autre.

Un comprimé pelliculé contient 30 mg de nimodipine.

Ingrédients non médicinaux :

Crospovidone, oxyde de fer jaune, hypromellose, macrogol, stéarate de magnésium, amidon de maïs, cellulose microcristalline, povidone et dioxyde de titane

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

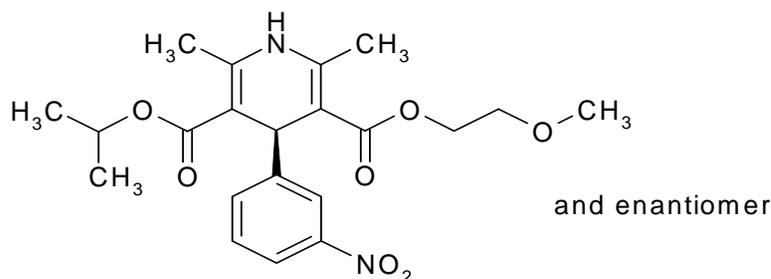
Substance pharmaceutique

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 moléculaire : $C_{21}H_{26}N_2O_7$

Poids moléculaire : 418,4

Formule développée :



et énantiomère

Propriétés physicochimiques : 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 polyéthylène glycol, 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.

ESSAIS CLINIQUES

L'utilité thérapeutique des comprimés NIMOTOP (comprimés de nimodipine) chez les patients ayant subi une HSA a été démontrée par l'essai 0438 (*British Aneurysm and Nimodipine Trial* [étude BRANT]). Au cours de cet important essai multicentrique, contrôlé par placebo et avec répartition aléatoire sur l'efficacité, les résultats cliniques ont été meilleurs chez les patients traités par NIMOTOP que chez ceux ayant reçu le placebo et la différence entre les deux groupes a été statistiquement significative. Les résultats de cet essai ont été confirmés par une méta-

analyse de 12 études cliniques menées jusqu'en 2003 sur l'administration d'inhibiteurs calciques pour le traitement de l'HSA anévrismale (11-12).

Données démographiques et plan de l'essai BRANT

Au cours de cet essai contrôlé par placebo, NIMOTOP a été administré à raison de deux comprimés à 30 mg toutes les quatre heures pendant 21 jours (dose quotidienne totale : 360 mg) à des patients de 16 à 79 ans chez qui un diagnostic clinique d'HSA avait été posé et confirmé par une tomographie par ordinateur ou une ponction lombaire. La durée du suivi a été de trois mois.

Au total, 554 patients ont été inscrits à cet essai : 278 ont été traités par les comprimés NIMOTOP et 276 ont reçu un placebo. L'analyse de l'efficacité a porté sur l'ensemble des 554 patients (analyse en intention de traiter).

La gravité de l'HSA a été déterminée au début de l'étude selon la classification de Hunt et Hess, qui comporte cinq grades (5). Seuls les patients des grades I à III de la classification de Hunt et Hess pouvaient être inscrits à l'essai.

Les patients qui présentaient une grave maladie rénale, hépatique, cardiaque ou respiratoire ainsi que ceux chez qui l'HSA avait entraîné un coma au cours de la semaine précédente ont été exclus de l'essai. Les patients hospitalisés plus de 96 heures après l'HSA ne pouvaient pas non plus être inscrits (11).

Tableau 4 : Aperçu de l'essai BRANT sur l'efficacité des comprimés NIMOTOP contre l'HSA

Numéro de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Patients (N)	Âge moyen (écart)^a	Sexe^a
0438 (11)	Essai multicentrique à double insu, contrôlé par placebo et avec répartition aléatoire (mené au Royaume-Uni)	2 comprimés à 30 mg toutes les 4 heures par voie orale pendant 21 jours; suivi de 3 mois	NIMOTOP : N = 278 (grades I à III de la classification de Hunt et Hess) Placebo : N = 276	47 ans (20 à 79 ans)	H = 221 F = 333

Abréviations : F = femmes; H = hommes; mg = milligrammes; N = patients inclus dans l'analyse en intention de traiter

a Patients chez qui l'efficacité pouvait être évaluée.

Efficacité des comprimés NIMOTOP chez les patients ayant subi une HSA

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité au cours de l'essai BRANT étaient l'évaluation des résultats cliniques globaux chez les patients, selon l'échelle du devenir de Glasgow à cinq points (décès, état végétatif persistant, incapacité grave, incapacité modérée et bonne récupération), et la mortalité. Pour ce qui est des résultats globaux, l'échelle de Glasgow a été partagée en deux catégories, soit bons résultats (bonne récupération et incapacité modérée) et mauvais résultats (incapacité grave, état végétatif persistant et décès). Le déficit neurologique ischémique et l'incidence de l'infarctus cérébral ont aussi été évalués au cours de l'essai BRANT.

Résultats de l'essai

Le [Tableau 5](#) résume les résultats cliniques globaux chez les sujets de l'essai contrôlé par placebo BRANT.

Tableau 5 : Résultats cliniques globaux chez les sujets de l'essai contrôlé par placebo BRANT, qui avaient subi une HSA

Essai clinique	Nimodipine			Placebo		
	Bons résultats ^a N (%)	Mauvais résultats ^b N (%)	Total (N)	Bons résultats ^a N (%)	Mauvais résultats ^b N (%)	Total (N)
0438	223 (80,2)	55 (19,8)	278	185 (67,0)	91 (33,0)	276

Abréviations : N = nombre de patients; HSA = hémorragie sous-arachnoïdienne

a Bons résultats = bonne récupération, incapacité modérée

b Mauvais résultats = incapacité grave, état végétatif persistant, décès

Le traitement par NIMOTOP a eu un net avantage pour ce qui est des trois principaux critères d'évaluation de l'essai. L'incidence de l'infarctus cérébral a été de 22 % (61 patients sur 278) dans le groupe traité par NIMOTOP, par rapport à 33 % (92 patients sur 276) dans le groupe placebo, ce qui représente une réduction de 34 % ($p < 0,01$). Après trois mois, les résultats cliniques étaient significativement meilleurs chez les patients traités par NIMOTOP : la récupération était bonne ou l'incapacité était modérée chez 80 % d'entre eux (223 patients sur 278), par rapport à 67 % (185 patients sur 276) des patients du groupe placebo ($p < 0,0005$), et les résultats étaient mauvais chez 40 % moins des patients traités par NIMOTOP (20 %, soit 55 patients sur 278) que de ceux du groupe placebo (33 %, soit 91 patients sur 276).

Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes pour ce qui est de la mortalité au cours de l'essai BRANT. Il y a eu 103 décès (18,6 %), soit 43 (15,5 %) dans le groupe traité par NIMOTOP et 60 (21,7 %) dans le groupe placebo.

Collaboration de Cochrane

Une méta-analyse et un examen de 12 études cliniques contrôlées avec répartition aléatoire ont été effectués sur l'administration d'inhibiteurs calciques pour le traitement de l'HSA anévrismale (12). L'analyse a porté sur un total de 2844 sujets des deux sexes ayant de 44 à 56 ans (1396 ayant reçu un traitement et 1448 témoins). Les médicaments évalués étaient la nimodipine (8 études, 1574 patients), la nicardipine (2 études, 954 patients), l'AT877 (chlorhydrate de fasudil; 1 étude, 276 patients) et le magnésium (1 étude, 40 patients). Les résultats de cette analyse ont confirmé que NIMOTOP réduisait le risque de mauvais résultats (soit décès, état végétatif ou incapacité grave) et d'ischémie secondaire chez des patients qui avaient subi une HSA anévrismale.

Conclusions cliniques

Les résultats de l'essai BRANT corroborent l'efficacité et l'utilité thérapeutique des comprimés NIMOTOP chez les patients qui ont subi une HSA, surtout pour ce qui est de l'atténuation des conséquences neurologiques causées par la rupture d'un anévrisme intracrânien. Les résultats cliniques selon l'échelle du devenir de Glasgow ont été partagés en deux catégories, soit bons résultats et mauvais résultats. NIMOTOP a produit une amélioration statistiquement significative

des résultats cliniques. La fréquence des mauvais résultats a été réduite de 40 % : il y a eu de bons résultats (bonne récupération et incapacité modérée) chez 80 % des patients traités par NIMOTOP, par rapport à 67 % de ceux du groupe placebo. L'incidence de l'infarctus cérébral a été réduite de 34 % (22 % chez les patients traités par la nimodipine et 33 % dans le groupe placebo).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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'angiospasm 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

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de la nimodipine administrée par voie orale et intraveineuse a été étudiée chez la souris, le rat, le lapin et le chien. La nimodipine a été peu toxique dans les quatre espèces, les doses létales médianes par voie orale ayant été de 1000 à 6600 mg/kg.

Tableau 6 : Évaluations précliniques de la toxicité de la nimodipine administrée par voie orale ou intraveineuse

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ 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. 4,5	-

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 B 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

foetus 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 foetus 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 B 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

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): 619-24.
2. Auer LM. Pial arterial vasodilation by intravenous nimodipine in cats. *Drug Res* 1981; 31 (2): 1423-25.
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; 1:349-56.
5. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1968;28(1):14-20.
6. Itil TM, Michael ST, Hoffmeister F, Kunitz A, Eralp E. Nimodipine, a calcium antagonist vasodilator and psychotropic properties (a controlled quantitative pharmaco-EEG study). *Curr Ther Res* 1984; 35 (3): 405-22.
7. Kazda S, Hoffmeister F, Garthoff B, Towart R. Prevention of the postischemic impaired reperfusion of the brain by nimodipine (BAY g 9736). *Acta Neurol Scand* 1979; 60 (Suppl 72): 302-3.
8. 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): 331-38.
9. 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. p. 155-67.
10. Petruk KC, West M, Mohr G, Weir BKA, Benoit BG, et al. Nimodipine treatment in poor-grade aneurysm patients. *J Neurosurg* 1988; 68: 505-17.
11. Pickard, JD et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid hemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *Br Med J* 1989; 298:636-42.
12. Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, van Gijn J. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(1):CD000277.

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): 1494-7.
14. Towart R. The selective inhibition of serotonin-induced contractions of rabbit cerebral vascular smooth muscle by calcium-antagonistic dihydropyridine. *Circ Res* 1981; 48: 650-9.
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): 268-9.
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): S459-60.
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 F2a, thrombin, and whole blood. *Neurosurgery* 1982; 10 (3): 344-8.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Comprimés ^{Pr}NIMOTOP®

comprimés de nimodipine, norme de Bayer

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada des comprimés NIMOTOP et est destiné aux consommateurs. Comme ce dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur les comprimés NIMOTOP. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Emploi du médicament :

Les comprimés NIMOTOP sont utilisés pour le traitement de l'hémorragie sous-arachnoïdienne (terme médical qui veut dire « saignement dans le cerveau ») et la prévention des lésions cérébrales qui peuvent en découler.

Effet du médicament :

Après une hémorragie sous-arachnoïdienne (terme médical qui veut dire « saignement dans le cerveau »), des spasmes des vaisseaux sanguins peuvent survenir, ce qui peut entraîner une circulation insuffisante dans les régions atteintes du cerveau et donc causer des lésions du système nerveux. Les comprimés NIMOTOP sont utilisés pour prévenir et, au besoin, traiter ces lésions.

Situations dans lesquelles il ne faut pas l'utiliser :

Ne prenez pas les comprimés NIMOTOP :

- si vous avez subi une blessure à la tête ayant entraîné une hémorragie sous-arachnoïdienne traumatique
- pendant une crise cardiaque ou au cours du mois qui suit
- si vous souffrez d'angine de poitrine et remarquez que vos crises sont plus fréquentes et plus graves
- si vous prenez la rifampicine, un antibiotique, ou le phénobarbital, la phénytoïne ou la carbamazépine, des antiépileptiques, car ces médicaments peuvent réduire les effets des comprimés NIMOTOP
- si vous allaitez
- si vous êtes allergique (hypersensible) à la nimodipine ou à un des ingrédients que contient le médicament. Une liste de ces ingrédients figure ci-dessous, à la rubrique **Ingrédients non médicinaux**.

Ingrédient médicinal :

La substance active est la nimodipine.

Ingrédients non médicinaux :

Crospovidone, oxyde de fer jaune, hypromellose, macrogol, stéarate de magnésium, amidon de maïs, cellulose microcristalline, povidone et dioxyde de titane

Forme posologique :

Comprimés pelliculés, 30 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre les comprimés NIMOTOP, consultez votre médecin ou un pharmacien si :

- vous souffrez d'hypotension (tension artérielle systolique inférieure à 100 mm Hg)
- on vous a dit que vous souffrez d'œdème cérébral ou que votre pression intracrânienne est très élevée
- vous avez des antécédents de maladie du foie
- vous avez des antécédents de maladie du cœur
- vous êtes peut-être enceinte ou vous allaitez.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les médicaments qui peuvent avoir des interactions avec les comprimés NIMOTOP comprennent les suivants :

- médicaments utilisés pour le traitement de l'épilepsie (p. ex. phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, acide valproïque), de la tuberculose (p. ex. rifampicine) et des infections à VIH (p. ex. ritonavir)
- les antibiotiques (p. ex. érythromycine) pour le traitement des maladies infectieuses
- les antihypertenseurs, dont les autres inhibiteurs calciques
- les médicaments utilisés pour le traitement des infections fongiques (p. ex. kétoconazole), sauf ceux qui sont appliqués sur la peau
- les antidépresseurs (p. ex. fluoxétine, nortriptyline)
- les médicaments pour le traitement de l'indigestion (p. ex. cimétidine)
- le millepertuis commun (plante médicinale surtout employée pour le traitement de l'humeur dépressive).

Si vous prenez un des médicaments ci-dessus, dites-le à votre médecin avant de prendre les comprimés NIMOTOP. Une réduction de la dose de nimodipine peut au besoin être envisagée.

La prise des comprimés NIMOTOP ne doit pas coïncider avec l'ingestion de jus de pamplemousse ou précéder ou suivre de près la consommation d'un pamplemousse, car on sait que le jus de pamplemousse augmente les concentrations sanguines de l'ingrédient actif, la nimodipine.

La liste ci-dessus des interactions médicamenteuses possibles avec NIMOTOP n'est pas exhaustive. Pour en savoir

davantage sur les interactions médicamenteuses, adressez-vous à votre médecin.

Voir aussi **AU SUJET DE CE MÉDICAMENT : Situations dans lesquelles il ne faut pas l'utiliser** et **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**.

UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT

Dose habituelle

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

La posologie recommandée des comprimés NIMOTOP est de 60 mg (2 comprimés à 30 mg) par voie orale toutes les quatre heures pendant 21 jours consécutifs après le diagnostic d'HSA. 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.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec beaucoup de liquide (de préférence un verre d'eau), sans égard au moment des repas. Ne buvez pas de jus de pamplemousse. On recommande de ne pas prendre les comprimés en position couchée.

Enfants et adolescents

Les comprimés NIMOTOP ne conviennent pas chez les patients de moins de 18 ans. On n'a pas assez de renseignements sur leur utilisation chez les enfants et les adolescents.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou désirez avoir un enfant, dites-le à votre médecin avant de prendre les comprimés NIMOTOP. Il n'y a pas eu d'études pour déterminer si NIMOTOP avait des effets néfastes pendant la grossesse. NIMOTOP ne doit donc être pris au cours de la grossesse qu'après une bonne évaluation de ses bienfaits et des risques possibles liés à la gravité de la situation clinique.

Comme la nimodipine (ingrédient actif des comprimés NIMOTOP) peut passer dans le lait maternel, l'allaitement doit être interrompu pendant la prise du médicament.

Surdosage

Les symptômes prévus de surdosage aigu sont baisse marquée de la tension artérielle, battements de cœur irréguliers, bouffées congestives, maux de tête, digestion dérangée et nausées.

En cas de surdosage aigu, cessez sur-le-champ de prendre les comprimés NIMOTOP et communiquez sans tarder avec votre médecin ou le centre antipoison de votre région.

Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez. Continuez ensuite de prendre les comprimés à intervalles de quatre heures.

En cas d'oubli, vous ne devez pas doubler la dose suivante.

Arrêt du traitement

Consultez toujours votre médecin avant d'interrompre ou d'abandonner le traitement par les comprimés NIMOTOP (p. ex. en raison d'effets secondaires), car les comprimés NIMOTOP préviennent des déficits neurologiques graves.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, NIMOTOP peut avoir des effets secondaires, mais pas chez tout le monde.

Les effets secondaires les plus courants de NIMOTOP sont réactions allergiques (p. ex. éruptions cutanées), baisse de la tension artérielle, battements de cœur irréguliers, maux de tête, transpiration, bouffées congestives et nausées.

Des étourdissements peuvent survenir. En cas d'étourdissements, ne prenez pas le volant et n'actionnez pas de machines.

Si vous présentez des effets secondaires, dites-le à votre médecin ou à un pharmacien. Le médecin pourrait au besoin réduire la dose ou mettre un terme au traitement par les comprimés NIMOTOP.

Vous devez savoir que certains risques sont associés aux médicaments de prescription et que tous les risques pourraient ne pas encore être connus.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou un pharmacien		Cessez de prendre le médicament et faites-vous traiter d'urgence
		Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Fréquent	Tension artérielle basse (sensation de tête légère, étourdissements et/ou perte de conscience)			✓
	Réactions allergiques : difficulté à respirer ou à avaler, éruptions cutanées ou urticaire (rougeur, démangeaisons intenses), enflure du visage, de la gorge, de la langue, des lèvres, des yeux, des mains, des pieds, des chevilles et de la partie inférieure des jambes			✓
	Enflure localisée, enflure des membres		✓	
	Selles fréquentes et liquides		✓	
	Malaise d'estomac avec envie de vomir		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou un pharmacien		Cessez de prendre le médicament et faites-vous traiter d'urgence
		Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Maux de tête, douleur dans le cou et/ou le haut du dos			✓
	Jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse)			✓
	Anémie (faiblesse exceptionnelle, pâleur, étourdissements et maux de tête)		✓	

Cette liste des effets secondaires n'est pas exhaustive. Si des effets inattendus surviennent pendant le traitement par les comprimés NIMOTOP, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Conservez les comprimés NIMOTOP dans leur emballage d'origine, entre 15 et 30 °C. Ne les exposez pas à l'humidité.

Gardez les comprimés hors de la portée des enfants.

Il ne faut pas jeter les médicaments dans l'évier, la toilette ou les ordures ménagères. Demandez à un pharmacien comment jeter les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS**Programme Canada Vigilance**

En cas de réaction indésirable que vous croyez être associée à l'utilisation d'un produit de santé, vous pouvez en informer le Programme Canada Vigilance d'une des trois façons ci-dessous.

Rendez-vous sur le site :	www.healthcanada.gc.ca/medeffect
---------------------------	--

Composez sans frais le :	1-866-234-2345
--------------------------	----------------

Remplissez le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et retournez-le :

sans frais par télécopieur au :	1-866-678-6789 ou
---------------------------------	-------------------

par la poste :	Programme Canada Vigilance Santé Canada Indice de l'adresse 0701E Ottawa (Ontario) K1A 0K9
----------------	---

Les étiquettes « port payé », le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la déclaration des réactions indésirables sont sur le site Web de MedEffect^{MC} Canada : www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec un professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Bayer Inc.

En cas de réaction indésirable que vous croyez être associée à l'utilisation d'un produit de santé, vous pouvez en informer Bayer Inc. d'une des trois façons ci-dessous.

Téléphone sans frais :	1-800-265-7382
------------------------	----------------

Courriel :	canada.medinfo@bayer.com
------------	--

Courrier :	Bayer Inc. 77 Belfield Road Toronto (Ontario) M9W 1G6 Canada
------------	--

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec un professionnel de la santé. Bayer Inc. ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour obtenir le présent dépliant ainsi que la monographie de produit intégrale préparée pour les professionnels de la santé, visitez le site <http://www.bayer.ca> ou communiquez avec le commanditaire, Bayer Inc., au 1-800-265-7382.

Le présent dépliant a été rédigé par :

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

Préparation : 3 novembre 2011

© 2011, Bayer Inc.

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