

## 1. DENOMINATION

NIMOTOP® 10 mg/50 ml, solution injectable pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

nimodipine (DCI) .....	10 mg
alcool éthylique à 95 pour cent (v/v) .....	10,000 g
polyéthylène glycol 400 .....	8,500 g
citrate de sodium .....	0,100 g
acide citrique anhydre .....	0,015 g
eau pour préparations injectables q.s.p. 50 ml pour un flacon	

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable pour perfusion

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des déficits neurologiques ischémiques consécutifs à une hémorragie sous-arachnoïdienne d'origine anévrismale.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

##### - *Perfusion intraveineuse continue :*

Au début du traitement, la posologie recommandée est de 1 mg/h de nimodipine (environ 0,015 mg/kg de poids corporel/h), soit 5 ml/h, pendant 2 heures.

Si ce traitement est bien toléré et particulièrement s'il n'y a pas de baisse significative de la pression artérielle, la dose est augmentée, après 2 heures, à 2 mg/h de nimodipine (environ 0,03 mg/kg de poids corporel/h), soit 10 ml/h.

##### Chez les patients qui ont une pression artérielle systolique inférieure à 100 mmHg

Le traitement doit commencer avec une dose de 0,5 mg/h de nimodipine, soit 2,5 ml/h et la posologie sera ensuite adaptée à la tolérance.

Chez les sujets âgés et/ou insuffisants hépatiques et/ou les patients de poids inférieur à 70 kg  
Il convient de commencer le traitement avec une dose de 0,5 mg/h de nimodipine, soit 2,5 ml/h

##### - *Instillation intracisternale :*

Au cours de la chirurgie d'exclusion de l'anévrisme, instiller par voie intracisternale une solution de nimodipine diluée, à raison de 1 ml de solution de nimodipine pour 19 ml de solution de Ringer. Cette solution doit être réchauffée à 37°C avant administration et utilisée immédiatement après préparation.

### **Mode d'administration**

NIMOTOP® 10 mg/50 ml peut être administré par voie centrale ou périphérique. Il doit être obligatoirement administré en perfusion continue à l'aide d'une seringue électrique branchée en "Y".

Il est recommandé d'administrer 1 l à 1,5 l de soluté de perfusion par jour, en parallèle.

Les solutés de perfusion recommandés **dans un rapport ¼ (nimodipine/co-perfusion)**, sont

:

- solution de glucose à 5 %,
- solution de chlorure de sodium à 0,9 %,
- solution de Ringer lactate,
- solution de Ringer lactate avec magnésium,
- dextran 40,
- HAES® (poly(O-2-hydroxyéthyl))amidon à 6%.

Le mannitol et l'albumine humaine peuvent être utilisés comme diluant.

La solution NIMOTOP ne doit jamais être introduite dans les flacons des autres solutés pour perfusion, ni être administrée avec du matériel en PVC.

Il n'a pas été observé de précipitation dans les conditions décrites d'administration ; cependant, si un précipité apparaissait, il y aurait lieu d'arrêter immédiatement l'administration du produit.

### **Durée du traitement**

L'administration par voie intraveineuse sera entreprise le plus tôt possible dès l'apparition des signes ischémiques. Elle sera poursuivie pendant au moins 5 jours et au plus 15 jours. Il est recommandé de maintenir l'administration par voie I.V. pendant l'anesthésie, la chirurgie, la réalisation d'une angiographie.

Si la chirurgie d'exclusion de l'anévrisme est effectuée sous administration de nimodipine par voie I.V., celle-ci sera poursuivie pendant au moins 4 jours en période postopératoire.

### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité à la nimodipine ou à l'un des excipients du médicament.

### **4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi**

ATTENTION : LE TITRE ALCOOLIQUE DE CE MEDICAMENT EST DE 23,7 % V/V, SOIT JUSQU'A 10 g D'ALCOOL POUR 50 ml.

#### **Mises en garde**

##### Hypotension artérielle

Un risque de baisse de la tension artérielle est possible lors de l'utilisation de ce médicament. Une vigilance particulière sur le niveau de la tension artérielle systolique s'impose, notamment si celle-ci est inférieure à 100 mm Hg ; cette chute tensionnelle pouvant entraîner une baisse de la pression de perfusion cérébrale. Il convient dans ce cas de diminuer la posologie (Cf. rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

##### Pression intracrânienne

Une augmentation majorée de la pression intracrânienne par la nimodipine est théoriquement possible. Ceci justifie une surveillance étroite en cas d'hypertension intracrânienne et a fortiori en cas d'œdème cérébral généralisé.

#### Allaitement

L'allaitement est déconseillé pendant le traitement par la nimodipine.

#### **Précautions particulières d'emploi**

En cas d'utilisation par voie périphérique, il est conseillé de placer le robinet à 3 voies le plus près possible du point d'injection et de changer le point d'injection tous les 2 jours, afin de diminuer les risques d'intolérance veineuse dus au solvant.

#### *Populations à risque*

#### Affections cardio-vasculaires

Une surveillance attentive clinique et électrocardiographique devra être réalisée si le médicament est prescrit à des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque évoluée ou de troubles de la conduction intracardiaque. (Cf. rubrique 4.8 Effets indésirables).

Sujet âgé, insuffisant hépatique et/ou patient de poids inférieur à 70 kg (Cf. rubrique 4.2 Posologie et Propriétés pharmacocinétiques).

#### Insuffisance rénale sévère

En l'absence de données suffisantes, il est conseillé d'utiliser la nimodipine avec prudence : surveillance clinique renforcée et réduction des doses si nécessaire.

### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

LIEES A L'ALCOOL (10 g pour 50 ml), l'association de ce médicament est à prendre en compte avec :

**+ les médicaments provoquant une réaction antabuse avec l'alcool** (chaleur, rougeur, vomissement, tachycardie) : disulfirame, céfamandole, céfopérazone, latamoxef (antibactériens-céphalosporines), chloramphénicol (antibactérien-phénicolé), chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide (antidiabétiques-sulfamides hypoglycémiants), griséofulvine (antifongique), nitro-5-imidazolés (métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole), kétoconazole, procarbazine (cytostatique).

#### **Associations déconseillées**

##### **+ Dantrolène (perfusion)**

Chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV. L'association d'un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.

##### **+ Rifampicine et autres inducteurs enzymatiques**

Diminution des concentrations plasmatiques de la nimodipine par augmentation de son métabolisme hépatique.

### **Associations nécessitant des précautions d'emploi**

#### **+ Baclofène**

Majoration de l'effet antihypertenseur.

Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

#### **+ Itraconazole, Kétoconazole**

Risque majoré d'effets indésirables notamment d'œdèmes par diminution du métabolisme hépatique de la dihydropyridine.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la dihydropyridine pendant le traitement par l'itraconazole ou le kétoconazole et après leur arrêt.

### **Associations à prendre en compte**

#### **+ Acide valproïque (et par extrapolation valpromide)**

Risque de majoration de l'effet hypotenseur de la nimodipine par augmentation de ses concentrations (inhibition du métabolisme de la nimodipine par le valproate).

**+ Médicaments abaissant la pression artérielle : les antihypertenseurs (antagonistes du calcium, bêta-bloquants, diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes de l'angiotensinell), les antidépresseurs imipraminiques, les neuroleptiques, les alpha-bloquants à visée urologique, amifostine, les bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque, les dérivés nitrés et apparentés.**

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

#### **+ Corticoïdes**

Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

#### **+ Bêta-bloquants**

Hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif in vitro des dihydropyridines, plus ou moins marqué en fonction des produits, et susceptible de s'ajouter aux effets inotropes négatifs des bêta-bloquants). La présence d'un traitement bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.

## **4.6. Grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

Compte tenu des données disponibles, il est préférable par mesure de prudence d'éviter d'utiliser la nimodipine au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En effet, les données cliniques sont insuffisantes et les données animales rassurantes.

### **Fertilité**

Des anomalies réversibles de la réaction acrosomique des spermatozoïdes pouvant entraîner une altération de la fécondation ont été rapportées chez quelques patients sous antagonistes calciques.

### **Allaitement**

La nimodipine passant dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant le traitement par la nimodipine.

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

#### **4.8. Effets indésirables**

Description clinique	Peu fréquent ≥ 0,1 % à < 1 %	Rare ≥ 0.01 % à < 0,1 %
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Modifications des numérations des cellules sanguines	Thrombopénie	
Affections du système immunitaire		
Réactions d'hypersensibilité aiguë	Réaction allergique Éruption cutanée	
Affections du système nerveux		
Symptômes vasculaires cérébraux aspécifiques	Céphalées	
Affections cardiaques		
Arythmies aspécifiques	Tachycardie	Bradycardie
Affections vasculaires		
Symptômes cardiovasculaires aspécifiques	Hypotension Vasodilatation (incluant flush, sudation, bouffées de chaleur)	
Affections gastro-intestinales		
Symptômes gastro-intestinaux	Nausées	Iléus
Affections hépatobiliaires		
Réactions hépatiques légères à modérées		Augmentation transitoire des transaminases, des phosphatases alcalines et des gamma GT
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Réaction au site de perfusion		Réactions au site d'injection et de perfusion incluant thrombophlébites

- Effets sur le système nerveux : vertiges, céphalées, des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés avec certains inhibiteurs calciques

#### 4.9. Surdosage

##### Signes et symptômes

- baisse de la pression artérielle,
- tachycardie ou bradycardie.

##### Conduite à tenir

Interrompre immédiatement le traitement par la nimodipine. En l'absence d'antidote connu, entreprendre un traitement symptomatique. En cas de baisse importante de la pression artérielle, une injection IV de dopamine ou de noradrénaline est recommandée.

### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

INHIBITEUR CALCIQUE SELECTIF A EFFETS VASCULAIRES PREDOMINANTS  
(C : Système cardio-vasculaire)

La nimodipine est une dihydropyridine possédant, comme tous les médicaments appartenant à cette classe thérapeutique, une activité "antagoniste du calcium". Elle inhibe l'entrée du flux calcique au niveau des cellules musculaires lisses des vaisseaux. Cette activité s'exerce préférentiellement au niveau du lit artériel cérébral.

La nimodipine exerce une action spasmolytique et vasodilatatrice au niveau des petites artères cérébrales, qui provoque une augmentation des flux sanguins cérébraux et une plus grande résistance à l'hypoxie. Ceci est particulièrement net lors des spasmes des vaisseaux cérébraux consécutifs à une hémorragie méningée.

#### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La perfusion continue de 0,03 mg/kg/h de solution de nimodipine permet d'atteindre une concentration plasmatique à l'équilibre de 17,6 à 26,6 ng/ml.

Le volume de distribution (Vdss) est de 0,9 à 1,6 l/kg de poids corporel.

Le taux de liaison de la nimodipine aux protéines plasmatiques est de 97-99 %.

La nimodipine est fortement métabolisée essentiellement au niveau hépatique, aboutissant à la formation de produits dénués d'activité pharmacologique.

Les métabolites sont excrétés à 50 % environ par voie rénale et 30 % par voie biliaire.

La clairance totale de la nimodipine est de 0,6 à 1,9 l/h/kg.

La demi-vie d'élimination de la nimodipine est comprise entre 1,1 et 1,7 h.

Après administrations répétées, on n'observe pas d'accumulation significative de la nimodipine.

Il existe une variabilité interindividuelle importante de la cinétique.

Sujets âgés : la biodisponibilité peut être multipliée par deux chez les sujets âgés.

Insuffisant hépatique : le métabolisme de la nimodipine est ralenti. La clairance a été observée réduite de moitié en cas de cirrhose hépatique.

#### 5.3. Données de sécurité précliniques

Les études par administrations répétées chez trois espèces n'ont mis en évidence aucun effet délétère chez le rat ni chez le singe ; seul le chien a présenté une augmentation de la

fréquence cardiaque et une baisse de la tension artérielle à des doses voisines de la dose thérapeutique.

La nimodipine n'est ni embryotoxique, ni tératogène. Dans une étude conduite chez le rat, une augmentation de la mortalité périnatale et postnatale et des retards d'apparition de la locomotion et du pelage ont été observés à partir de 10 mg/kg/j. Ces résultats n'ont pas été confirmés lors de deux études ultérieures effectuées sur la même espèce.

Aucun potentiel génotoxique n'a été mis en évidence. Deux études de carcinogénèse chez le rat et la souris ont conduit à des résultats négatifs.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Incompatibilités**

En raison de l'adsorption de la nimodipine sur le PVC, seules les tubulures pour perfusion en polyéthylène peuvent être utilisées.

### **6.2. Durée de conservation**

4 ans

### **6.3. Précautions particulières de conservation**

Conserver à température ambiante à l'abri de la lumière.  
Le délai entre l'extraction du flacon de son étui et l'administration du produit ne doit pas excéder 48 heures en évitant l'exposition à la lumière.

### **6.4. Nature et contenance du récipient**

50 ml en flacon (verre brun); boîte de 5  
50 ml en flacon (verre brun) avec une tubulure pour perfusion (polyéthylène); boîte de 1.

### **6.5. Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation**

## **7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE**

AMM 556 081-5 : 50 ml en flacon (verre brun) ; boîte de 5  
AMM 563 200-6 : 50 ml en flacon (verre brun) + 1 tubulure pour perfusion (polyéthylène); boîte de 1

## **8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

LISTE I

Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R.5121-96 du code de la santé publique

**9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer Santé  
220 avenue de la Recherche  
59120 LOOS  
Standard : 03 28 16 34 00  
Pharmacovigilance (N°Vert) : 0 800 87 54 54  
[www.bayerhealthcare.fr](http://www.bayerhealthcare.fr)

**10. DATE D'APPROBATION / REVISION**

Mai 1988 / Novembre 2009

**DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Août 2011

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

## LISTE I

Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R.5121-96 du code de la santé publique

En vertu des dispositions des articles 38 et suivants de la loi informatique et Libertés, vous disposez d'un droit d'accès, de modification et d'opposition pour des motifs légitimes, aux données à caractère personnel collectées vous concernant. Vous pouvez exercer ce droit en vous adressant au Pharmacien Responsable, Bayer Santé, Parc Eurasanté, 220 Avenue de la recherche, 59373 LOOS Cedex.

Si vous souhaitez faire connaître votre appréciation sur la qualité de la visite délivrée, vous pouvez écrire au Pharmacien Responsable de Bayer Santé : [PR.France@bayer.com](mailto:PR.France@bayer.com)