

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

### **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**MODINE 30 mg, comprimé pelliculé**

### **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

MODINE 30 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg de nimodipine.

Excipient(s) à effet notoire Lactose.

### **3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRESENTATION**

Comprimé pelliculé en boîte de 30 et 60.

### **4. DONNEES CLINIQUES**

#### **4.1. Indications thérapeutiques**

Prévention des déficits neurologiques ischémiques sévères consécutifs à une hémorragie sous arachnoïdienne d'origine anévrismale.

#### **4.2. Posologie et mode d'administration**

##### **Posologie**

L'administration de nimodipine doit débuter le plus rapidement possible après le saignement méningé. La posologie usuelle est de 2 comprimés toutes les 4 heures soit 360 mg par jour. La durée habituelle de traitement est de 3 semaines.

En cas de survenue d'effets indésirables, il convient de réduire la dose si nécessaire ou d'arrêter le traitement.

Populations particulières

##### *Population pédiatrique*

L'efficacité et la tolérance de la nimodipine chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été étudiées.

##### *Sujets âgés, insuffisance hépatique*

Les effets pharmacologiques attendus et les effets indésirables de la nimodipine, comme la diminution de la pression artérielle, peuvent être plus prononcés chez ces patients.

Une forte altération de la fonction hépatique, notamment due à une cirrhose du foie, peut entraîner une augmentation de la biodisponibilité de la nimodipine en raison d'une diminution de l'effet de premier passage hépatique et de la clairance métabolique.

Par conséquent, il est recommandé de diminuer la posologie, ou d'envisager d'arrêter le traitement si nécessaire.

##### **Mode d'administration**

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés avec un peu de liquide. Le jus de pamplemousse doit être évité.

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

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Administration concomitante avec la rifampicine, car l'efficacité de la nimodipine pourrait être réduite significativement.
- Administration concomitante avec des antiépileptiques tels que le phénobarbital, la phénytoïne ou la carbamazépine, car l'efficacité de la nimodipine pourrait être réduite significativement.

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

#### **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 mmHg ; cette chute tensionnelle pouvant entraîner une baisse de la pression de perfusion cérébrale.

##### 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.

##### Troubles cardiaques

Chez les patients souffrant d'angor instable ou au cours des 4 semaines suivant un infarctus du myocarde aigu, le médecin devra évaluer le risque potentiel (par exemple, perfusion réduite de l'artère coronaire ou ischémie myocardique) par rapport au bénéfice (amélioration de la perfusion du cerveau).

##### Interactions médicamenteuses

La nimodipine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4. Les médicaments inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 sont donc susceptibles de modifier l'effet de premier passage hépatique ou la clairance de la nimodipine.

Les médicaments inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (par exemple : les antibiotiques macrolides tels que l'érythromycine, les inhibiteurs de la protéase tels que le ritonavir, les antifongiques azolés tels que le kétoconazole, les antidépresseurs néfazodone et fluoxétine, la quinupristine et la dalfopriline, la cimétidine, l'acide valproïque) sont susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques en nimodipine.

Lors de la co-administration avec ces médicaments, la pression artérielle doit être surveillée et une réduction de la dose de nimodipine doit être envisagée si nécessaire.

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

##### 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.

##### Sujets âgés, insuffisance hépatique.

##### 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.

##### Informations concernant les excipients

Ce produit contient du lactose. Les patients présentant une pathologie héréditaire rare telle qu'une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

#### **4.5. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions**

La nimodipine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4, présent dans la muqueuse intestinale et dans le foie. Les médicaments qui inhibent ou induisent ce système enzymatique sont donc susceptibles de modifier l'effet de premier passage hépatique ou la clairance de la nimodipine. Il faut tenir compte de l'importance et de la durée des interactions potentielles lors de la prise concomitante de nimodipine avec les médicaments listés ci-dessous.

#### **Associations contre-indiquées**

##### **+ Rifampicine**

L'expérience acquise avec d'autres antagonistes calciques a montré que la rifampicine augmente le métabolisme de la nimodipine par induction enzymatique. C'est pourquoi l'efficacité de la nimodipine peut être réduite significativement en cas de traitement concomitant par la rifampicine. Par conséquent, l'association de rifampicine et de nimodipine est contre-indiquée.

##### **+ Médicaments antiépileptiques inducteurs du cytochrome P450 3A4, tels que le phénobarbital, la phénytoïne ou la carbamazépine**

Un traitement chronique préalable par des médicaments antiépileptiques tels que le phénobarbital, la phénytoïne ou la carbamazépine réduit nettement la biodisponibilité de la nimodipine administrée par voie orale. Par conséquent, l'utilisation concomitante de ces médicaments avec de la nimodipine par voie orale est contre-indiquée.

#### **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.

#### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

##### **+ Baclofène**

Majoration de l'effet antihypertenseur.

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

##### **+ Antibiotiques de la classe des macrolides (ex. érythromycine)**

Aucune étude d'interaction entre la nimodipine et des antibiotiques de la classe des macrolides n'a été réalisée. Il a été établi que certains macrolides inhibent le cytochrome P450 3A4. C'est pourquoi la possibilité d'une interaction médicamenteuse ne peut être exclue.

L'azithromycine, bien que liée structurellement à la classe des macrolides, n'est pas un inhibiteur du CYP 3A4.

##### **+ Inhibiteurs de la protéase du VIH (ex. ritonavir)**

Aucune étude portant sur les interactions potentielles entre la nimodipine et les inhibiteurs de la protéase du VIH n'a été réalisée. Une inhibition puissante du cytochrome P450 3A4 a été rapportée pour des médicaments de cette classe. C'est pourquoi la possibilité d'une augmentation marquée et cliniquement importante de la concentration plasmatique de nimodipine ne peut être exclue lors de l'administration de ces inhibiteurs de la protéase avec la nimodipine.

##### **+ Médicaments antifongiques azolés (notamment itraconazole, kétoconazole)**

Aucune étude formelle d'interaction entre la nimodipine et le kétoconazole n'a été réalisée. Les antifongiques azolés sont connus pour inhiber le cytochrome P450 3A4 et diverses interactions ont été rapportées pour d'autres antagonistes calciques de la classe des dihydropyridines. Par conséquent, une augmentation significative de la biodisponibilité systémique de la nimodipine ne peut être exclue lorsqu'elle est administrée avec un antifongique azolé, en raison d'une diminution de l'effet de premier passage hépatique.

En cas de prise concomitante, il existe un risque majoré d'effets indésirables notamment d'œdèmes par diminution du métabolisme hépatique de la dihydropyridine.

Une surveillance clinique et une adaptation éventuelle de la posologie de la dihydropyridine doivent être mises en place pendant le traitement par l'itraconazole ou le kétoconazole et après leur arrêt.

#### **+Néfazodone**

Aucune étude visant à évaluer une interaction potentielle entre la nimodipine et la néfazodone n'a été réalisée. Une inhibition puissante du cytochrome P450 3A4 a été rapportée pour cet antidépresseur. C'est pourquoi une augmentation de la concentration plasmatique de la nimodipine ne peut donc pas être exclue en cas d'administration concomitante de néfazodone.

#### **+ Fluoxétine**

L'administration concomitante à l'équilibre de nimodipine et de l'antidépresseur augmente d'environ 50% les concentrations plasmatiques de nimodipine. L'exposition à la fluoxétine diminue de façon importante, alors que celle de son métabolite actif, la norfluoxétine, reste inchangée.

#### **+ Quinupristine/dalfopristine**

Sur la base de l'expérience disponible avec la nifédipine (un autre antagoniste calcique), l'administration concomitante de quinupristine/dalfopristine pourrait augmenter les concentrations plasmatiques de nimodipine.

#### **+ Cimétidine**

L'administration concomitante de cimétidine (un antagoniste H<sub>2</sub>) peut augmenter la concentration plasmatique de nimodipine.

### **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).

#### **+ Nortriptyline**

L'administration concomitante de nimodipine et de nortriptyline à l'état d'équilibre entraîne une légère réduction de l'exposition à la nimodipine. La concentration plasmatique de nortriptyline reste inchangée.

**+ Médicaments abaissant la pression artérielle : les antihypertenseurs (antagonistes du calcium, bêta-bloquants, diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes de l'angiotensine II), les antidépresseurs imipraminiques, les neuroleptiques, les alpha-bloquants à visée urologique, amifostine, les bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque, les dérivés nitrés et apparentés, les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5), l'alpha-méthyl dopa**

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

Cependant, si une association de ce type est inévitable, une surveillance étroite du patient est nécessaire.

#### **+ Zidovudine**

Dans une étude menée sur des singes, l'administration concomitante du médicament anti-VIH zidovudine (injection IV) et de nimodipine (en bolus) a conduit à une augmentation significative de l'AUC de la zidovudine, alors que son volume de distribution et sa clairance ont été significativement abaissés.

#### **+ 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.

#### **+ Jus de pamplemousse**

Le jus de pamplemousse est un inhibiteur du cytochrome P450 3A4. L'administration concomitante d'antagonistes calciques de la classe des dihydropyridines et de jus de pamplemousse augmente les concentrations plasmatiques et prolonge l'effet de la nimodipine en raison d'une diminution de l'effet de premier passage hépatique et de la clairance. Par conséquent, l'effet antihypertenseur peut être augmenté. Cet effet peut persister au moins jusqu'à 4 jours après la dernière consommation de jus de pamplemousse.

Pendant le traitement par la nimodipine, il faut donc éviter de consommer des pamplemousses/du jus de pamplemousse.

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

##### **Grossesse**

Il n'existe pas d'études appropriées et contrôlées chez la femme enceinte. 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. Si l'administration de nimodipine doit être envisagée pendant la grossesse, les bénéfices attendus et les risques potentiels doivent être soigneusement évalués au regard de la sévérité du tableau clinique. En effet, les données cliniques sont insuffisantes et les données animales rassurantes.

##### **Allaitement**

La nimodipine et ses métabolites passant dans le lait maternel dans des concentrations comparables à celles du plasma maternel, l'allaitement est déconseillé pendant le traitement par la nimodipine.

##### **Fertilité**

Dans quelques cas isolés de fécondation *in vitro*, des anomalies réversibles de la réaction acrosomique des spermatozoïdes pouvant entraîner une altération de la fécondation ont été associées à l'utilisation d'antagonistes calciques. La pertinence de ces observations est inconnue lors de traitements à court terme.

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

L'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être théoriquement altérée par l'apparition possible de sensations vertigineuses.

#### **4.8. Effets indésirables**

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec la nimodipine sont résumées dans le tableau ci-dessous. Ces fréquences ont été établies sur la base d'études cliniques évaluant les effets de la nimodipine dans le traitement des déficits neurologiques ischémiques consécutifs à une hémorragie sous-arachnoïdienne d'origine anévrysmale et sont présentées par catégorie de fréquence CIOMS III (études cliniques contrôlées versus placebo : nimodipine N = 703 ; placebo N = 692 ; études non contrôlées : nimodipine N = 2496 ; état au 31 août 2005). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité.

Les fréquences sont définies comme suit :

- très fréquent ( $\geq 1/10$ )
- fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ )
- peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ )
- rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ )
- très rare ( $< 1/10\ 000$ )

<b>Classes de systèmes d'organes MedDRA</b>	<b>Peu fréquent (<math>\geq 1/1000</math> à <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Rare (<math>\geq 1/10\ 000</math> à <math>&lt; 1/1000</math>)</b>
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie	

Affections du système immunitaire	Réaction allergique Eruption cutanée	
Affections du système nerveux	Céphalées	
Affections cardiaques	Tachycardie	Bradycardie
Affections vasculaires	Hypotension Vasodilatation (incluant flush, sudation, bouffées de chaleur)	
Affections gastro-intestinales	Nausées	Iléus
Affections hépatobiliaires		Augmentation transitoire des enzymes hépatiques (transaminases, phosphatases alcalines, gamma GT)

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

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

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

### **4.9. Surdosage**

#### **Signes et symptômes**

- baisse de la pression artérielle,
- tachycardie ou bradycardie,
- douleurs gastro-intestinales et nausées.

#### **Conduite à tenir**

Interrompre immédiatement le traitement par la nimodipine. En l'absence d'antidote connu, évacuation gastrique si nécessaire, administration de charbon activé et, en cas de baisse importante de la pression artérielle, injection IV de dopamine ou de noradrénaline.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

#### **Classe pharmacothérapeutique : 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**

Par voie orale, la nimodipine est pratiquement complètement absorbée toutefois sa biodisponibilité absolue est faible (5 à 15 %) en raison d'un effet de premier passage hépatique important. Le principe actif et ses premiers métabolites sont détectés dans le plasma 10 à 15 minutes après ingestion du comprimé.

Les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion. Chez les sujets jeunes, après administration de doses uniques de 30 et 60 mg, les  $C_{max}$  atteignent respectivement  $16 \pm 8$  ng/ml et  $31 \pm 12$  ng/ml.

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 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 préclinique**

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**

Sans objet.

### **6.2. Durée de conservation**

4 ans.

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

Pas de précautions particulières de conservation

### **6.4. Nature du conditionnement primaire**

Comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées en Alu/PVC.

### **6.5. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.