

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MANIDIPINE VIATRIS 20 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dichlorhydrate de manidipine..... 20
mg

Pour un comprimé.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 132,80 mg de lactose monohydraté

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé jaune, ovale et convexe, présentant une barre de cassure.

La barre de cassure permet seulement de faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en deux demi-doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle essentielle légère à modérée.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose initiale recommandée est de 10 mg une fois par jour. Si l'effet antihypertenseur s'avère insuffisant après 2-4 semaines de traitement, il est conseillé d'augmenter la posologie jusqu'à la dose habituelle d'entretien de 20 mg une fois par jour.

Sujets âgés

En raison du ralentissement du métabolisme chez le sujet âgé, la dose recommandée est de 10 mg une fois par jour. Cette posologie est suffisante chez la plupart des patients âgés. Le rapport bénéfice/risque de toute augmentation de dose doit être envisagé avec précaution, au cas par cas.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée, la prudence est de rigueur lors de l'augmentation de la posologie de 10 à 20 mg une fois par jour.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

En raison de l'important métabolisme hépatique de la manidipine, la posologie ne doit pas dépasser 10 mg une fois par jour chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

La manidipine est contre-indiquée chez les enfants (voir rubrique 4.3).

Méthode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés le matin, après le petit-déjeuner, sans les croquer avec un peu de liquide.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à tout autre produit de la famille des dihydropyridines ;
- Chez l'enfant ;
- Angor instable ou infarctus du myocarde récent (au cours des 4 premières semaines après l'infarctus) ;
- Insuffisance cardiaque non traitée ;
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min) ;
- Insuffisance hépatique modérée à sévère.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La manidipine doit être administrée avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, car son effet antihypertenseur peut être majoré chez ce type de patients (voir rubrique 4.2).

En raison du ralentissement des processus métaboliques, une réduction de la posologie est recommandée chez le sujet âgé (voir rubrique 4.2).

La manidipine doit être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance ventriculaire gauche, d'obstacle à l'éjection ventriculaire gauche, d'insuffisance cardiaque droite isolée et de maladie du sinus (non appareillés).

En l'absence de données cliniques chez des patients atteints de coronaropathie stable, la prudence est requise chez ce type de patients en raison d'une éventuelle majoration du risque coronarien (voir rubrique 4.8).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du

glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Les études in vitro montrent que le potentiel d'inhibition du cytochrome P450 par la manidipine ne semble pas cliniquement significatif.

Comme pour les autres antagonistes calciques de la famille des dihydropyridines, le cytochrome 450 3A4 joue vraisemblablement un rôle de catalyseur dans le métabolisme de la manidipine.

En l'absence d'études d'interactions in vivo évaluant les effets des inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 sur les paramètres pharmacocinétiques de la manidipine, la manidipine ne devrait pas être administrée en association avec les inhibiteurs du CYP3A4, tels que les anti-protéases, la cimétidine, le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine et la clarithromycine, ainsi qu'avec les inducteurs du CYP3A4, tels que la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et la rifampicine. La posologie de manidipine doit être ajustée si nécessaire. La prudence est de rigueur en cas de co-administration de manidipine avec d'autres substrats du CYP3A4, comme la terfénaire, l'astémizole, la quinidine et les anti-arythmiques de classe III tels que l'amiodarone

Autres médicaments antihypertenseurs

L'effet antihypertenseur de la manidipine peut être augmenté en cas de co-administration de diurétiques, de bêtabloquants et, en général, de tout autre médicament antihypertenseur.

Digoxine

L'administration simultanée d'un antagoniste calcique et de digoxine peut entraîner une augmentation des concentrations du glucoside.

Alcool

Comme avec tous les antihypertenseurs vasodilatateurs, la prudence est de rigueur en cas de consommation concomitante d'alcool, qui est susceptible de potentialiser leurs effets.

Jus de pamplemousse

Les dihydropyridines semblent particulièrement sensibles à l'inhibition de leur métabolisme par le jus de pamplemousse, ce qui augmente leur biodisponibilité systémique et majore leur effet hypotenseur. En conséquence, MANIDIPINE VIATRIS et le jus de pamplemousse ne devront pas être pris simultanément.

Hypoglycémiant oraux

Aucune interaction n'a été observée avec les hypoglycémiant oraux.

Amifostine

Augmentation du risque de l'effet antihypertenseur.

Antidépresseurs tricycliques/Antipsychotiques

Augmentation de l'effet antihypertenseur et du risque d'hypotension orthostatique.

Baclofène

Potentialisation de l'effet antihypertenseur. Un contrôle régulier de la pression artérielle, de la fonction rénale et une adaptation de la posologie de l'antihypertenseur peuvent être nécessaires.

Corticostéroïdes et tétracosactide

Réduction de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes)

Alphabloquants (prazosine, alfuzosine, doxazosine, tamsulosine, térazosine)

Augmentation de l'effet antihypertenseur et du risque d'hypotension orthostatique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Les études chez l'animal avec le chlorhydrate de manidipine n'ont pas permis de conclure sur le développement embryofœtal (voir rubrique 5.3). Étant donné que d'autres produits de la famille des dihydropyridines se sont avérés tératogènes chez l'animal et que le risque potentiel en clinique n'est pas connu, le dichlorhydrate de manidipine ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse.

Allaitement

La manidipine et ses métabolites sont excrétés en grandes quantités dans le lait chez le rat. Le passage de la manidipine dans le lait maternel humain n'étant pas connu, l'utilisation du dichlorhydrate de manidipine doit être évitée pendant l'allaitement. Si le traitement par le dichlorhydrate de manidipine s'avère nécessaire, l'allaitement devra alors être interrompu.

Fertilité

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

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

Des sensations vertigineuses dues à une chute tensionnelle pouvant survenir, il faut recommander la prudence aux patients s'ils doivent conduire des véhicules ou utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés sous traitement par MANIDIPINE VIATRIS et autres dihydropyridines aux fréquences suivantes :

Très fréquent ? 1/10

Fréquent ? 1/100 et < 1/10

Peu fréquent ? 1/1 000 et < 1/100

Rare ? 1/10 000 et < 1/1 000

Très rare < 1/10 000

Indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Les effets indésirables fréquents sont dose-dépendants et disparaissent, le plus souvent, lors de la poursuite du traitement.

Affections du système nerveux

Fréquent : céphalées, étourdissements et vertiges

Peu fréquent : paresthésie,

Rare : somnolence, engourdissement,

Indéterminée : syndrome extrapyramidal rapporté avec certains inhibiteurs calciques.

Affections cardiaques

Fréquent : palpitations,

Peu fréquent : tachycardie,

Rare : douleurs thoraciques, angor,

Très rare : infarctus du myocarde et les crises angineuses peuvent augmenter en fréquence, durée ou sévérité en cas d'angor préexistant.

Affections vasculaires

Fréquent : bouffées vasomotrices,

Peu fréquent : hypotension,

Rare : hypertension.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : dyspnée.

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : nausées, vomissements, constipation, sécheresse buccale, troubles digestifs,

Rare : gastralgies, douleurs abdominales, diarrhées, anorexie,

Très rare : gingivites et hyperplasies gingivales, souvent régressives à l'arrêt du traitement et nécessitant une surveillance dentaire.

Affections hépatobiliaires

Rare : ictère.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : rash, eczéma,

Rare : érythème, démangeaisons,

Indéterminée : érythème multiforme, dermatite exfoliative.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquence indéterminée : myalgie.

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquence indéterminée : gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : ?dème,

Peu fréquent : asthénie,

Rare : irritabilité.

Investigations

Peu fréquent : Augmentations réversibles des taux d'ALAT, ASAT, de LDH, de gamma-GT, des phosphatases alcalines sanguines, de l'azotémie et de la créatininémie.

Rare : augmentation de la bilirubinémie

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec MANIDIPINE VIATRIS. Comme avec les autres dihydropyridines, un surdosage provoquerait probablement une vasodilatation périphérique excessive avec hypotension marquée et tachycardie réflexe. Dans un tel cas, il faut rapidement instaurer un traitement symptomatique et mettre en œuvre des mesures de soutien des fonctions cardiovasculaires. En raison des effets pharmacologiques prolongés de la manidipine, la fonction cardiovasculaire doit être surveillée pendant au moins 24 heures.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs calciques sélectifs à effets vasculaires prédominants, dérivés des dihydropyridines, code ATC : C08CA11.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

La manidipine est un antagoniste calcique de la famille des dihydropyridines, doté d'une activité antihypertensive et de propriétés pharmacodynamiques favorisant les fonctions rénales.

La principale caractéristique de la manidipine est sa durée d'action prolongée, démontrée in vitro et in vivo et imputable à ses propriétés pharmacocinétiques ainsi qu'à la forte affinité pour ses récepteurs. Dans de nombreux modèles expérimentaux d'hypertension, l'action de la manidipine a été plus puissante et plus prolongée que celles de la nifédipine et de la nicardipine.

De plus, la manidipine a fait preuve d'une sélectivité vasculaire, s'exprimant spécialement au niveau rénal sous forme d'une augmentation du débit sanguin rénal, d'une diminution des résistances vasculaires des artéioles glomérulaires afférentes et efférentes, entraînant une diminution de la pression intraglomérulaire.

Cette caractéristique est complétée par des propriétés diurétiques, dues à une inhibition de la réabsorption hydrosodée au niveau tubulaire. Lors d'études sur des modèles expérimentaux, la manidipine a exercé un effet protecteur sur le développement des lésions glomérulaires induites par l'hypertension, dès l'utilisation de doses modérément antihypertensives. Des études in vitro ont montré qu'aux concentrations thérapeutiques, la manidipine inhibe efficacement les réponses cellulaires prolifératives déclenchées par les agents mitogènes mésangiaux (PDGF, endothéline-1) et susceptibles de constituer les bases physiopathologiques des lésions rénales et vasculaires observées chez les patients hypertendus.

Efficacité et sécurité clinique

Chez l'hypertendu, une dose quotidienne unique réduit de façon cliniquement significative la pression artérielle pendant toute la durée du nyctémère.

La diminution de la pression artérielle, consécutive à la réduction des résistances périphériques totales, n'entraîne pas d'augmentation cliniquement significative de la fréquence et du débit cardiaques, aussi bien après administration unique qu'après administration réitérée.

La manidipine s'est avérée n'avoir aucun effet sur le métabolisme du glucose ni sur le profil lipidique chez l'hypertendu diabétique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, les pics de concentration plasmatique de la manidipine sont atteints en 2 à 3,5 heures.

La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal renforce l'absorption de la manidipine.

Distribution

Le produit est largement distribué dans les tissus. Sa liaison aux protéines plasmatiques est de 99%.

Biotransformation

La manidipine subit un effet de premier passage hépatique et est intensément métabolisé, essentiellement au niveau hépatique.

Élimination

Le produit est principalement éliminé par voie fécale (63%) et, dans une moindre mesure, par voie urinaire (31%).

Il n'y a pas de phénomène d'accumulation après administration répétée.

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale n'altère pas les paramètres pharmacocinétiques de la manidipine.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité par administration répétée ont seulement montré des manifestations toxiques imputables à l'exacerbation des effets pharmacologiques du produit.

Dans les études chez l'animal, le profil toxicologique de la manidipine dans la reproduction n'a pas été suffisamment évalué, toutefois les études menées n'ont pas suggéré d'augmentation du risque d'effets tératogènes.

Des études chez le rat pendant la période de fertilité et la période péri/post natale ont révélé des effets indésirables (prolongation de la durée de gestation, dystocie, augmentation de l'incidence des mort-nés, mortalité néonatale) à de fortes doses.

Les études précliniques n'ont mis en évidence aucun risque pour l'homme en termes de potentiel mutagène, carcinogène, antigénique ou d'effets néfastes sur la fertilité.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté ; amidon de maïs ; hydroxypropylcellulose faiblement substituée ; hydroxypropylcellulose ; stéarate de magnésium ; riboflavine (E101).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 ou 112 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium/PVDC).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

VIATRIS SANTE

1 RUE DE TURIN

69007 LYON

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

- 34009 378 850 8 9 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium/PVDC).
- 34009 378 889 1 2 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium/PVDC).
- 34009 378 921 2 4 : 84 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium/PVDC).
- 34009 378 922 9 2 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium/PVDC).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

