

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MANIDIPINE BIOGARAN 20 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dichlorhydrate de manidipine 20
mg

Pour un comprimé.

Excipient(s) à effet notoire : lactose monohydraté (132,80 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Les comprimés sont jaunes, ovales et convexes, avec une barre de cassure.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle essentielle légère à modérée.

4.2. Posologie et mode d'administration

La dose initiale recommandée est de 10 mg une fois par jour. Si l'effet antihypertenseur s'avère insuffisant après 2 à 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.

Utilisation chez le sujet âgé

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.

Utilisation chez l'insuffisant rénal ou hépatique

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.

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).

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

MANIDIPINE BIOGARAN est contre-indiqué chez l'enfant (voir rubrique 4.3).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- 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

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

En raison du ralentissement des processus métaboliques, ajuster la posologie 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).

En l'absence d'étude d'interactions in vivo évaluant les effets des médicaments inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 sur les paramètres pharmacocinétiques de la manidipine, MANIDIPINE BIOGARAN ne devrait pas être administré en association avec les inhibiteurs du CYP3A4, tels que les anti-protéases, la cimétidine, le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, ainsi qu'avec les inducteurs du CYP3A4, tels que la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et la rifampicine (voir rubrique 4.5).

La prudence est de rigueur en cas de co-administration de manidipine avec d'autres substrats du CYP3A4, comme la terfénadine, l'astémizole, la quinidine, et les anti-arythmiques de classe III tels que l'amiodarone (voir rubrique 4.5).

Dialyse péritonéale

La manidipine a été associée au développement d'un effluent péritonéal trouble chez des patients sous dialyse péritonéale. La turbidité est due à une augmentation de la concentration en triglycérides dans l'effluent péritonéal et tend à se résorber après l'arrêt du traitement par la manidipine. Il s'agit d'une association importante à reconnaître car un liquide de recueil péritonéal trouble peut être confondu avec une péritonite infectieuse et entraîner une hospitalisation et une antibiothérapie empirique inutiles.

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

L'effet antihypertenseur de la manidipine peut être majoré par l'administration concomitante de diurétiques, de bêtabloquants et, en règle générale de tout autre antihypertenseur.

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, l'isoenzyme P450 3A4 joue vraisemblablement un rôle de catalyseur dans le métabolisme de la manidipine.

En l'absence d'étude d'interactions in vivo évaluant les effets des médicaments inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 sur les paramètres pharmacocinétiques de la manidipine. MANIDIPINE BIOGARAN ne devrait pas être administré 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 (voir rubrique 4.4). 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 (voir rubrique 4.4).

Digoxine

L'administration simultanée d'un antagoniste calcique et de digoxine peut entraîner une augmentation des concentrations de 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, la manidipine et le jus de pamplemousse ne devront pas être pris simultanément.

Hypoglycémiantes oraux

Aucune interaction n'a été observée.

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 chlorhydrate 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 chlorhydrate de manidipine doit être évitée pendant l'allaitement. Si le traitement par le chlorhydrate de manidipine s'avère nécessaire, l'allaitement devra alors être interrompu.

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 les plus fréquents (? 1 % et < 10 %) sont les suivants : palpitations, bouffées vasomotrices, céphalées, ?dèmes, sensations vertigineuses et vertiges. Ces effets indésirables sont imputables aux propriétés vasodilatatrices de la manidipine.

Ils sont dose-dépendants et disparaissent, le plus souvent, spontanément lors de la poursuite du traitement.

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés sous traitement par la manidipine 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

Fréquence indéterminée : estimation non réalisable au regard des données disponibles

| | Effet indésirable | Fréquence |
|--------------------------------------|--|------------------|
| Affections du système nerveux | Vertige, sensation vertigineuse Céphalées | Fréquent |
| | Paresthésie | Peu fréquent |
| | Somnolence | Rare |
| Affections cardiaques | Palpitations | Fréquent |
| | Tachycardie | Peu fréquent |
| | Douleur précordiale, angor | Rare |
| | Infarctus du myocarde Les crises angineuses peuvent augmenter en fréquence, durée ou sévérité en cas d'angor préexistant. | Très rare |
| Affections vasculaires | Bouffées vasomotrices | Fréquent |

| | Effet indésirable | Fréquence |
|--|--|------------------|
| Hypotension | Peu fréquent | |
| Hypertension | Rare | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Dyspnée | Peu fréquent |
| Affections gastro-intestinales | Nausées, vomissements, Constipation, Sécheresse buccale Troubles digestifs | Peu fréquent |
| | Gastralgie, douleurs abdominales, diarrhées, anorexie | Rare |
| | Gingivites et hyperplasie gingivales, souvent régressive à l'arrêt du traitement et nécessitant une surveillance dentaire | Très rare |
| | Liquide de recueil péritonéal trouble | indéterminée |
| Affections hépatobiliaires | Ictère | Rare |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Rash, eczéma, | Peu fréquent |
| | Erythème, démangeaisons | Rare |
| | Erythème multiforme, dermatite exfoliative | Indéterminée |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Myalgie | Indéterminée |
| Affections des organes de reproduction et du sein | Gynécomastie | Indéterminée |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | ?dème | Fréquent |
| | Asthénie | Peu fréquent |
| | Irritabilité | Rare |
| Investigations | Augmentations réversibles des ALAT, ASAT, LDH sanguine, gamma-GT, phosphatases alcalines sanguine, azote uréique sanguine et créatininémie | Peu fréquent |
| | Augmentation de la bilirubinémie | Rare |

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 : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. 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 ?uvre 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, code ATC : C08CA11.

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 artérioles 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 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.

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

Après administration orale, les pics de concentration plasmatique de la manidipine sont atteints en 2 à 3,5 heures. La manidipine subit un effet de premier passage hépatique.

Sa liaison aux protéines plasmatiques est de 99 %. Le produit est largement distribué dans les tissus et est intensément métabolisé, essentiellement au niveau hépatique.

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

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

Une étude chez le rat pendant la période de fertilité et la période péri/post natale a révélé des effets indésirables (prolongation de la durée de gestation, dystocie, augmentation de l'incidence des morts-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

28, 30 ou 90 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

BIOGARAN

15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES

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

- 34009 380 197 6 6 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium/PVDC).
- 34009 418 164 2 0 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium/PVDC).
- 34009 418 165 9 8 : 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