ANSM - Mis à jour le : 12/09/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MANIDIPINE TEVA 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 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

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.

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.

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.

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 également rubrique 4.3).

Population pédiatrique

MANIDIPINE TEVA est contre-indiqué dans la population pédiatrique (voir rubrique 4.3).

Mode d’administration

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

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la substance active ou à tout autre produit de la famille des dihydropyridines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- population pédiatrique ;
- 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 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).

En l'absence d'études d'interactions *in vivo* évaluant les effets des médicaments inhibiteurs ou inducteurs du CYP 3A4 sur les paramètres pharmacocinétiques de la manidipine, MANIDIPINE TEVA ne doit pas être administré en association avec les inhibiteurs du CYP 3A4, tels que les anti-protéases, la cimétidine, le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine et la clarithromycine, ainsi qu'avec les inducteurs du CYP 3A4, tels que la phénytoïne, la

carbamazépine, le phénobarbital et la rifampicine (voir également rubrique 4.5). La prudence est de rigueur en cas de co-administration de manidipine avec d'autres substrats du CYP 3A4, comme la terfénadine, l'astémizole, la quinidine et les anti-arythmiques de classe III tels que l'amiodarone (voir également 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. Son utilisation est déconseillée chez 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).

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, l'isoenzyme P450 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 médicaments inhibiteurs ou inducteurs du CYP 3A4 sur les paramètres pharmacocinétiques de la manidipine, MANIDIPINE TEVA ne doit pas être administré en association avec les inhibiteurs du CYP 3A4, tels que les anti-protéases, la cimétidine, le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine et la clarithromycine ainsi qu'avec les inducteurs du CYP 3A4, tels que la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et la rifampicine (voir également rubrique 4.4). La prudence est de rigueur en cas de co-administration de manidipine avec d'autres substrats du CYP 3A4, comme la terfénadine, l'astémizole, la quinidine et les anti-arythmiques de classe III tels que l'amiodarone (voir rubrique 4.4). de plus, l'administration concomitante d'antagonistes calciques avec la digoxine peut conduire à une augmentation des concentrations du glucoside.

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.

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.

Hypoglycémiants 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 embryo-fœtal (voir rubrique 5.3). Etant 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 de manidipine doit être évitée pendant l'allaitement. Si le traitement par la 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, œdèmes, 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 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 : ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Affections du système nerveux :

Fréquent : vertiges, sensations vertigineuses, céphalées.

Peu fréquent : paresthésies.

Rare : somnolence.

Affections cardiaques :

Fréquent : palpitations, œdèmes.

Peu fréquent : tachycardie.

Rare : douleurs thoraciques, angor.

Très rare : infarctus du myocarde, et dans des cas isolés, les crises angineuses peuvent augmenter en fréquence, durée ou sévérité en cas d'angor pré existant.

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 gastro-intestinaux.

Rare : gastralgies, douleurs abdominales, diarrhées, anorexie.

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

Fréquence indéterminée : Liquide de recueil péritonéal trouble.

Affections hépatobiliaires

Rare : ictère

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Peu fréquent : rash, eczéma.

Rare : érythème, prurit.

Fréquence 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 : œdème.

Peu fréquent : asthénie.

Rare : irritabilité.

Investigations :

Peu fréquent : augmentations réversibles des taux d’ALAT, d’ASAT, de LDH, de gamma-GT, des phosphatases alcalines, 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 : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec MANIDIPINE TEVA. 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 SELECTIFS A EFFETS VASCULAIRES PREDOMINANTS, 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 nicardipine et de la nifédipine. 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 nycthémère.

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 manidipine subit un effet de premier passage hépatique.

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

Distribution et biotransformation

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

Elimination

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité par administration réitérée 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.

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 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.

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

Boîte de 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

Pas d’exigences particulières.
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

TEVA SANTE
100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 378 387 6 4 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium/PVDC)
- 34009 378 388 2 5 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium/PVDC)
- 34009 378 389 9 3 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium/PVDC)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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