

IPERTEN[®] 10 mg, comprimé
IPERTEN[®] 20 mg, comprimé
MENTIONS LEGALES COMMUNES COMPLETES

DÉNOMINATIONS : IPERTEN[®] 10 mg, comprimé ; IPERTEN[®] 20 mg, comprimé.

COMPOSITIONS QUALITATIVES ET QUANTITATIVES : - IPERTEN[®] 10 mg : chlorhydrate de manidipine : 10 mg pour un comprimé. - IPERTEN[®] 20 mg : chlorhydrate de manidipine : 20 mg pour un comprimé. Excipient : lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique Liste des excipients. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimé : IPERTEN[®] 10 mg, comprimé jaune pâle, rond, présentant une barre de confort ; IPERTEN[®] 20 mg, comprimé jaune-orangé, oblong, présentant une barre de confort.

DONNÉES CLINIQUES :

Indication thérapeutique : Hypertension artérielle essentielle légère à modérée.

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 2-4 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 également rubrique Contre-indications). Les comprimés doivent être avalés le matin, après le petit-déjeuner, sans les croquer avec un peu de liquide. C.T.J. : 0,57 € (30 comprimés), 0,53 € (90 comprimés).

Contre-indications : Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE dans les cas suivants : - Hypersensibilité au principe actif (manidipine) ou à tout autre produit de la famille des dihydropyridines ou à l'un des excipients du produit ; - 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. **Mises en garde spéciales et précautions particulières**

d'emploi : **Mise en garde** : En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

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 Posologie et mode d'administration). En raison du ralentissement des processus métaboliques, ajuster la posologie chez le sujet âgé (voir rubrique Posologie et mode d'administration). 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 Effets indésirables). En l'absence d'études d'interactions *in vivo* évaluant les effets des médicaments inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 sur les paramètres pharmacocinétiques de la manidipine, IPERTEN[®] 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 interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). 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 interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

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 P4503A4 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 CYP3A4 sur les paramètres pharmacocinétiques de la manidipine, IPERTEN® 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 mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). La prudence est de rigueur en cas de co-administration de manidipine et 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 mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

+ 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, la manidipine et le jus de pamplemousse ne devront pas être pris simultanément.

+ Hypoglycémiant oraux : Aucune interaction n'a été observée.

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 Données de sécurité précliniques). 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 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.

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.

Effets indésirables : Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 1\%$; $< 10\%$) sont les suivants : palpitations, bouffées vasomotrices, céphalées, oedèmes, 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 IPERTEN® et autres dihydropyridines aux fréquences suivantes : Très fréquent $> 1/10$. Fréquent $\geq 1/100$ et $< 1/10$. Peu fréquent $\geq 1/1000$ et $< 1/100$. Rare $\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$. Très rare $< 1/10\ 000$ y compris les cas isolés

- affections du système nerveux :
 - fréquents : vertiges, sensations vertigineuses, céphalées,
 - peu fréquents : paresthésies,
 - rares : somnolence.
- affections cardiaques :
 - fréquents : palpitations,
 - peu fréquents : tachycardie,
 - rares : douleurs

précordiales, angor, ◦ très rares : infarctus du myocarde, ◦ très rarement, les crises angineuses peuvent augmenter en fréquence, durée ou sévérité en cas d'angor pré-existant. • affections vasculaires : ◦ fréquents : bouffées vasomotrices, ◦ peu fréquents : hypotension, ◦ rares : hypertension. • affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : ◦ peu fréquents : dyspnée. • affections gastro-intestinales : ◦ peu fréquents : nausées, vomissements, constipation, sécheresse buccale, troubles digestifs, ◦ rares : gastralgies, douleurs abdominales, ◦ de très rares cas de gingivites et hyperplasies gingivales, souvent régressives à l'arrêt du traitement et nécessitant une surveillance dentaire, ont été rapportés. • affections de la peau et du tissu sous-cutané : ◦ peu fréquents : rash, eczéma, ◦ rares : érythème, démangeaisons. • troubles généraux et anomalies au site d'administration : ◦ fréquents : oedèmes, ◦ peu fréquents : asthénie, ◦ rares : irritabilité. • investigations : ◦ peu fréquents : augmentations réversibles des ALAT, ASAT, LDH, gamma-GT, phosphatases alcalines, azotémie et créatininémie. **Surdosage** : Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec IPERTEN®. 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 oeuvre 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. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :** **Propriétés pharmacodynamiques :** Classe pharmacothérapeutique : INHIBITEURS CALCIFIQUES SELECTIFS A EFFETS VASCULAIRES PREDOMINANTS. Code ATC : C 08CA11. 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 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 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 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. **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. **Données de sécurité précliniques** : 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. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES** : **Liste des excipients** : Lactose monohydraté ; amidon de maïs ; hydroxypropylcellulose faiblement substituée (L-HPC) ; hydroxypropylcellulose (HPC-L) ; stéarate de magnésium ; riboflavine (E101). **Durée de conservation** : 3 ans. **Précautions particulières de conservation** : Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière. **Nature et contenu de l'emballage extérieur** : 30 ou 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-PVDC/Aluminium-PVDC). **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : - IPERTEN[®] 10 mg : 374 824-2 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-PVDC/Aluminium-PVDC). Prix : 17,01 €. Remb. Séc. Soc. à 65 %. Collect. ; 374 826-5 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-PVDC/Aluminium-PVDC). Prix : 47,37 €. Remb. Séc. Soc. à 65 %. Collect. - IPERTEN[®] 20 mg : 374 827-1 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-PVDC/Aluminium-PVDC). Prix : 17,01 €. Remb. Séc. Soc. à 65 %. Collect. ; 374 829-4 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-PVDC/Aluminium-PVDC). Prix : 47,37 €. Remb. Séc. Soc. à 65 %. Collect. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste I. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : CHIESI S.A. - 11, avenue Dubonnet - 92400 COURBEVOIE. Tél. : 01 47 68 88 99. Information médicale et pharmacovigilance : tél. 08 00 10 25 81. **DATE DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** : Janvier 2007. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : Mars 2008.

Conformément à la loi Informatique & Libertés du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données nominatives vous concernant. De même, vous pouvez nous faire part de vos observations relatives à la qualité des pratiques et/ou de l'information délivrée lors de la visite médicale effectuée sur les produits CHIESI S.A. Dans ces deux cas, contactez le Pharmacien Responsable du laboratoire via le site Internet www.chiesi.com. Les avis de la Commission de la Transparence sont consultables sur le site Internet www.chiesi.com.