

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Manidipina Teva 10 mg compresse

Manidipina Teva 20 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.

Ogni compressa contiene Manidipina dicloridrato 10 mg.

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa contiene lattosio monoidrato 66,40 mg.

Ogni compressa contiene Manidipina cloridrato 20 mg.

Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato 132,80 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Le compresse da 10 mg di Manidipina Teva sono rotonde, convesse, di colore giallo, con una linea mediana di frattura.

Le compresse da 20 mg di Manidipina Teva sono ovali, convesse, di colore giallo, con una linea mediana di frattura.

La linea di frattura serve solo per facilitare la rottura della compressa al fine di renderne più facile la deglutizione, e non per dividerla in parti uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione essenziale da lieve a moderata.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose iniziale raccomandata è di 10 mg una volta al giorno.

Dopo 2-4 settimane di trattamento, qualora l'effetto antipertensivo fosse insufficiente, si consiglia di aumentare il dosaggio della dose abituale di mantenimento a 20 mg una volta al giorno.

##### *Anziani*

In considerazione del rallentamento dei processi metabolici nei pazienti anziani, la dose raccomandata è di 10 mg una volta al giorno. Tale dosaggio risulta adeguato nella maggior parte dei pazienti anziani.

Il rapporto rischio/beneficio di ogni incremento di dose richiede una attenta valutazione su base individuale.

#### *Danno renale o compromissione epatica*

Nei pazienti con danno renale da lieve a moderato deve essere usata cautela nell'incremento della dose da 10 mg a 20 mg una volta al giorno.

Data l'ampia metabolizzazione a livello epatico della manidipina, nei pazienti con insufficienza epatica lieve non deve essere superata la dose di 10 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni").

#### Modo di somministrazione

Le compresse devono essere ingerite al mattino dopo colazione, senza masticarle, con poco liquido.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo, ad altre diidropiridine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Età pediatrica.
- Angina pectoris instabile o infarto miocardico da meno di 4 settimane.
- Insufficienza cardiaca congestizia non trattata.
- Grave insufficienza renale (clearance della creatinina <10 ml/min).
- Insufficienza epatica da moderata a grave.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Nei pazienti con compromissione epatica lieve, la somministrazione del medicinale deve avvenire con cautela poiché l'effetto antipertensivo potrebbe essere aumentato (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

Nei pazienti anziani, in considerazione del rallentamento dei processi metabolici, è richiesta una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

La manidipina deve essere somministrata con cautela in pazienti con insufficienza ventricolare sinistra, in pazienti con ostruzione all'eiezione ventricolare sinistra, in pazienti con insufficienza cardiaca destra isolata o con sindrome del nodo del seno (senza un pace-maker).

Poiché non sono disponibili studi su pazienti con patologia coronarica stabile, deve essere usata cautela in tali pazienti a causa della possibilità di un aumentato rischio coronarico (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Come per gli altri calcio-antagonisti diidropiridinici, è probabile che il metabolismo della manidipina sia catalizzato dal citocromo P450 3A4. Deve essere usata cautela quando manidipina viene somministrata assieme a farmaci che inibiscono l'enzima CYP 3A4, come ketoconazolo e itraconazolo, o con farmaci che inducono il CYP 3A4, come fenitoina, carbamazepina, fenobarbital e rifampicina, e se necessario la posologia di manidipina deve essere adattata.

#### *Altri farmaci antipertensivi*

L'effetto antipertensivo della manidipina può essere potenziato dalla somministrazione concomitante di diuretici, beta-bloccanti e, in generale, di ogni altro farmaco antipertensivo.

#### *Alcool*

Analogamente agli altri antipertensivi vasodilatatori, l'assunzione concomitante di alcool richiede estrema cautela in quanto potrebbe potenziarne l'effetto.

#### *Succo di pompelmo*

Il metabolismo delle diidropiridine può essere inibito dal succo di pompelmo, con conseguente aumento della loro biodisponibilità sistemica ed aumento del loro effetto ipotensivo. Pertanto, la manidipina non deve essere assunta contemporaneamente al succo di pompelmo.

#### *Ipoglicemizzanti orali*

Non sono stati identificati fenomeni di interazione con gli ipoglicemizzanti orali.

#### *Amifostina*

Aumento del rischio di effetto antipertensivo.

#### *Antidepressivi triciclici/antipsicotici*

Aumento dell'effetto antipertensivo ed aumento del rischio di ipotensione ortostatica.

#### *Baclofene*

Potenziamento dell'effetto antipertensivo. Se necessario, monitoraggio della pressione sanguigna e della funzionalità renale ed aggiustamento della dose di antipertensivo.

#### *Corticosteroidi, tetracosactide*

Riduzione dell'effetto antipertensivo (ritenzione di sali e liquidi causata dai corticosteroidi).

#### *Alfa bloccanti (prazosina, alfuzosina, doxazosina, tamsulosina, terazosina)*

Aumento dell'effetto antipertensivo ed aumento del rischio di ipotensione ortostatica.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### *Gravidanza*

Non risultano disponibili dati clinici sull'uso di questo medicinale nelle donne in gravidanza. Gli studi effettuati con la manidipina sugli animali di laboratorio non hanno fornito risultati sufficienti sullo sviluppo fetale (vedere paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza"). Dal momento che altri medicinali diidropiridinici sono risultati teratogeni nell'animale ed il rischio clinico potenziale non è noto, la manidipina non deve essere somministrata in gravidanza.

#### *Allattamento*

La manidipina ed i suoi metaboliti sono escreti in elevate quantità nel latte di femmina di ratto. Non è noto se la manidipina venga escretata o meno nel latte umano.

L'uso della manidipina deve essere evitato durante l'allattamento. Qualora il trattamento con la manidipina fosse necessario, l'allattamento al seno deve essere interrotto.

#### *Fertilità*

In alcuni pazienti trattati con calcio-antagonisti sono state riportate alterazioni biochimiche reversibili della testa degli spermatozoi, che possono compromettere la fecondazione.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Dal momento che potrebbero verificarsi capogiri dovuti alla riduzione della pressione, i pazienti devono essere avvisati di prestare attenzione durante la guida e nell'uso di macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Numerosi effetti indesiderati sono stati osservati durante il trattamento con manidipina ed altre diidropiridine, con le seguenti frequenze:

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	$\geq 1/100, <1/10$
Non comune	$\geq 1/1.000, <1/100$
Raro	$\geq 1/10.000, <1/1.000$
Molto raro	$<1/10.000$
Non nota	La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Gli effetti indesiderati comuni sono dose-dipendenti e di solito scompaiono successivamente durante il trattamento.

##### *Patologie del sistema nervoso*

- Comune: cefalea, capogiri e vertigini.
- Non comune: parestesia.
- Raro: sonnolenza e torpore.
- Non nota: sindrome extrapiramidale è stata riportata con alcuni calcio-antagonisti.

##### *Patologie cardiache*

- Comune: palpitazioni, edema.
- Non comune: tachicardia.
- Raro: dolore toracico, angina.
- Molto raro: infarto miocardico e, in casi isolati, in pazienti con angina pectoris pre-esistente può verificarsi un aumento della frequenza, della durata e dell'intensità di questi attacchi.

##### *Patologie vascolari*

- Comune: vampate di calore.
- Non comune: ipotensione.
- Raro: ipertensione.

##### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

- Non comune: dispnea.

##### *Patologie gastrointestinali*

- Non comune: nausea, vomito, costipazione, bocca secca, disturbi digestivi.
- Raro: mal di stomaco, dolori addominali.
- Molto raro: gengiviti ed iperplasia gengivale, che generalmente cessano con l'interruzione della terapia ma richiedono attente cure odontoiatriche.

##### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

- Non comune: eruzione cutanea, eczema.
- Raro: eritema, prurito.

##### *Patologie muscoloscheletriche e del tessuto connettivo*

- Non nota: mialgia

##### *Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*

- Non nota: ginecomastia

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

- Non comune: astenia.
- Raro: irritabilità.

#### *Esami diagnostici*

- Non comune: aumenti reversibili di SGPT, SGOT, LDH, gamma-GT, fosfatasi alcalina, concentrazione dell'azoto ureico (BUN) e creatinina sierica.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono noti casi di sovradosaggio. Analogamente alle altre diidropiridine, si presume che un sovradosaggio possa provocare un'eccessiva vasodilatazione periferica accompagnata da grave ipotensione e tachicardia riflessa.

In tal caso deve essere instaurato tempestivamente un trattamento sintomatico e devono essere adottate opportune misure di supporto alla funzione cardiocircolatoria. A causa della durata prolungata degli effetti farmacologici della manidipina, la funzione cardiocircolatoria deve essere monitorata per almeno 24 ore.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: calcio-antagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare.

Codice ATC: C08CA11.

La manidipina è un calcio-antagonista diidropiridinico ad attività antiipertensiva e con attività farmacodinamiche che promuovono la funzione renale.

La caratteristica fondamentale di manidipina è la sua lunga durata d'azione, dimostrata *in vitro* ed *in vivo* ed attribuibile sia alle caratteristiche farmacocinetiche che alla elevata affinità per il sito recettoriale. In numerosi modelli sperimentali di ipertensione, la manidipina si è dimostrata più potente e con attività più prolungata rispetto a nicardipina e nifedipina.

Inoltre, la manidipina ha manifestato selettività vascolare, specialmente a livello dei reni, con aumento del flusso ematico renale, riduzione delle resistenze vascolari delle arteriole glomerulari afferenti ed efferenti e conseguente diminuzione della pressione intraglomerulare.

Questa caratteristica si integra con la sua proprietà diuretica, dovuta ad inibizione del riassorbimento idrico e di sodio a livello tubulare.

In prove sperimentali di patologia, la manidipina esercita, a dosi solo moderatamente antipertensive, un effetto protettivo nei confronti dello sviluppo del danno glomerulare da ipertensione.

Studi *in vitro* hanno mostrato che concentrazioni terapeutiche di manidipina sono in grado di inibire efficacemente le risposte proliferative cellulari a fattori mitogeni vascolari (PDGF, Endotelina-1), che possono rappresentare la base fisiopatologica per l'instaurarsi del danno renale e vascolare nei pazienti ipertesi.

Nei pazienti ipertesi, riduzioni clinicamente significative della pressione arteriosa permangono per 24 ore dopo una singola dose giornaliera.

Durante la somministrazione sia a breve che a lungo termine, la diminuzione della pressione arteriosa, determinata dalla riduzione delle resistenze totali periferiche, non induce un aumento clinicamente rilevante della frequenza e della gittata cardiaca.

La manidipina non influenza il metabolismo glucidico ed il profilo lipidico nei pazienti diabetici ipertesi.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale, la manidipina raggiunge il picco di concentrazione plasmatica in 2-3,5 ore, ed è soggetta ad un effetto di primo passaggio.

L'assorbimento della manidipina aumenta in presenza di cibo nel tratto gastrointestinale.

### Distribuzione e biotrasformazione

Il legame con le proteine plasmatiche è del 99%. Il medicinale si distribuisce ampiamente nei tessuti ed è estensivamente metabolizzato, principalmente a livello epatico.

### Eliminazione

L'eliminazione avviene prevalentemente per via fecale (63%) ed in minor misura per via urinaria (31%).

Dopo somministrazioni ripetute non si verifica accumulo. La farmacocinetica nei pazienti con insufficienza renale non subisce modifiche.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I risultati degli studi di tossicità a dosi ripetute hanno evidenziato soltanto manifestazioni tossiche attribuibili ad esacerbazione degli effetti farmacologici.

Negli studi sull'animale, il profilo tossicologico della manidipina sulla riproduzione non è stato sufficientemente valutato, sebbene gli studi effettuati non indichino un rischio aumentato di effetti teratogeni.

Negli studi di riproduzione peri-postnatale nel ratto, a dosi elevate sono stati osservati i seguenti effetti avversi: prolungamento della gravidanza, distocia, aumento delle morti fetali, mortalità neonatale.

Gli studi preclinici non hanno evidenziato effetti dannosi in termini di mutagenesi, cancerogenesi, antigenicità o effetti avversi sulla fertilità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

lattosio monoidrato  
amido di mais  
idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione  
idrossipropilcellulosa  
magnesio stearato  
riboflavina

## **6.2 Incompatibilità.**

Non applicabile.

## **6.3 Periodo di validità.**

3 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto della confezione**

Blister in PVC/PVDC sigillati con Al/PVDC.

Confezioni da 28, 30 e 90 compresse

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Italia S.r.l.  
Piazzale Luigi Cadorna, 4  
20123 Milano

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

039792015 - "10 MG COMPRESSE" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL/PVDC  
039792027 - "20 MG COMPRESSE" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL/PVDC  
039792039 - "10 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL/PVDC  
039792041 - "10 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL/PVDC  
039792054 - "20 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL/PVDC  
039792066 - "20 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL/PVDC

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.**

Data della prima autorizzazione: 22 ottobre 2010

Data del rinnovo più recente: 11 febbraio 2013

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**