

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MANIDIPINA DOC Generici 10 mg compresse

MANIDIPINA DOC Generici 20 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.

Manidipina cloridrato 10 mg

Eccipienti: lattosio monoidrato 66,40 mg

Manidipina cloridrato 20 mg

Eccipienti: lattosio monoidrato 132,80 mg

Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa.

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

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

La linea di frattura serve solo per facilitare la rottura della compressa per 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

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 alla dose abituale di mantenimento di 20 mg una volta al giorno.

Usa negli 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.

Usa nei pazienti con compromissione della funzione renale o epatica

Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata si deve usare 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").

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

4.3 Controindicazioni

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

Documento non disponibile da AIFA il 02/08/2018
Insufficienza epatica da moderata a grave

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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").

In considerazione del rallentamento dei processi metabolici nei pazienti anziani, 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").

Poiché non sono disponibili studi di interazione in vivo sugli effetti di farmaci inibitori o induttori del CYP3A4 sulla farmacocinetica della manidipina, MANIDIPINA DOC Generici non deve essere somministrata in concomitanza ad inibitori del citocromo CYP3A4 (es: antiproteasi, cimetidina, ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina, claritromicina) e induttori del citocromo CYP3A4 (es: fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale e rifampicina) (vedere paragrafo 4.5).

Particolare cautela deve essere posta nel prescrivere manidipina in concomitanza con altri substrati del CYP3A4, quali ad esempio terfenadina, astemizolo, chinidina ed antiaritmici di classe III come l'amiodarone (vedere paragrafo 4.5).

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

L'effetto antiipertensivo di manidipina può essere potenziato dall'associazione con diuretici, β -bloccanti e in genere con altri farmaci antiipertensivi. Studi in vitro hanno dimostrato che il potenziale effetto inibitorio della manidipina sul citocromo P450 può essere considerato clinicamente irrilevante.

Come per gli altri calcio-antagonisti diidropiridinici, è probabile che il metabolismo di manidipina sia catalizzato dal citocromo P450 3A4. Poiché non sono disponibili studi di interazione in vivo sugli effetti di farmaci inibitori od induttori del citocromo CYP3A4 sulla farmacocinetica di manidipina, si deve usare cautela quando Manidipina DOC Generici viene somministrata assieme a farmaci che inibiscono l'enzima CYP 3A4, come ketoconazolo, itraconazolo o con farmaci che inducono il CYP 3A4, come fenitoina, carbamazepina, fenobarbital e rifampicina (vedere paragrafo 4.4) e se necessario la posologia di manidipina deve essere adattata.

È richiesta cautela nella prescrizione concomitante di manidipina ed altri substrati del CYP3A4, quali terfenadina, astemizolo, chinidina e farmaci antiaritmici di classe III come amiodarone (vedere paragrafo 4.4).

Inoltre la somministrazione concomitante di calcio antagonisti in associazione a digossina può determinare un aumento dei livelli del glucoside.

Altri farmaci antipertensivi

L'effetto antipertensivo della manidipina può essere potenziato dalla somministrazione concomitante di diuretici, beta-bloccanti ed 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

Aumentato rischio di effetto antipertensivo.

Antidepressivi triciclici/antipsicotici

Aumentato effetto antipertensivo ed aumentato 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, alfusozina, doxazosina, tamsulosina, terazosina)

Aumentato effetto antipertensivo ed aumentato rischio di ipotensione ortostatica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non risultano disponibili dati clinici sull'uso di questo medicinale in donne in gravidanza. Gli studi effettuati con la manidipina nell'animale non hanno fornito informazioni sufficienti sullo sviluppo fetale (vedere paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza"). Poiché 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. Poiché non è noto se la manidipina è escreta o meno nel latte umano, l'uso della manidipina deve essere evitato durante l'allattamento. Se il trattamento con la manidipina fosse insostituibile, 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 alterare la fecondazione.

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

Poiché potrebbero verificarsi capogiri conseguenti alla riduzione pressoria, i pazienti devono essere avvertiti 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 DOC Generici ed altre diidropiridine, con le seguenti frequenze:

Molto comune	≥1/10
Comune	≥1/100 e <1/10
Non comune	≥1/1000 e <1/100
Raro	≥1/10.000 e <1/1000
Molto raro	<1/10.000, inclusi casi isolati
Non noto	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.

Esami diagnostici

- Non comuni: aumenti reversibili di SGPT, SGOT, LDH, gamma-GT, fosfatasi alcalina, azotemia (BUN) e creatinina sierica.
- Raro: aumento di bilirubina.

Patologie cardiache

- Comune: palpitazioni, edema
- Non comune: tachicardia
- Raro: dolore toracico, angina
- Molto raro: infarto del miocardio 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 del sistema nervoso

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

- Non comune: dispnea.

Patologie gastrointestinali

- Non comune: nausea, vomito, stipsi, secchezza delle fauci, disordini digestivi.
- Raro: gastralgia, dolori addominali, diarrea, anoressia.
- Molto raro: gengiviti ed iperplasia gengivale che generalmente cessano all'interruzione della terapia ma richiedono attente cure odontoiatriche.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

- Non comune: eruzione cutanea, eczema.
- Raro: eritema, prurito.
- Non noto: eritema multiforme, dermatite esfoliativa.

Patologie vascolari

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

Patologie epatobiliari:

- Raro: itterizia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

- Non comune: astenia.
- Raro: irritabilità.

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.

4.9 Sovradosaggio

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

In tal caso si deve instaurare tempestivamente un trattamento sintomatico e si devono adottare opportune

misure di supporto alla funzione cardiocircolatoria. A causa della durata prolungata degli effetti farmacologici della manidipina, la funzione cardiocircolatoria dovrebbe 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 antipertensiva e con favorevoli attività farmacodinamiche sulla funzione renale.

Caratteristica fondamentale di manidipina è la sua lunga durata d'azione, evidenziata *in vitro* e *in vivo* ed attribuibile sia alle caratteristiche farmacocinetiche che all'elevata affinità per il sito recettoriale.

In numerosi modelli di ipertensione sperimentale, la manidipina si è dimostrata più potente e con attività più protratta rispetto a nicardipina e nifedipina.

Inoltre, la manidipina ha manifestato selettività vascolare, specialmente sul distretto renale, con aumento del flusso ematico renale, riduzione delle resistenze vascolari delle arteriole afferenti ed efferenti glomerulari 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 di patologia sperimentale, la manidipina esercita, a dosi solo moderatamente antipertensive, un effetto protettivo nei confronti dello sviluppo del danno glomerulare da ipertensione.

Studi *in vitro* hanno dimostrato 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 di danno renale e vascolare nel soggetto iperteso.

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

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

La manidipina non influenza il metabolismo glucidico ed il profilo lipidico nei pazienti ipertesi con diabete concomitante.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Il legame con le proteine plasmatiche è del 99%. Il medicinale si distribuisce ampiamente nei tessuti ed è estesamente metabolizzato, principalmente a livello epatico. 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 nel paziente con insufficienza renale non subisce modifiche.

L'assorbimento di manidipina è aumentato dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Negli studi sull'animale il profilo di tossicologia riproduttiva della manidipina non ha fornito informazioni sufficienti, sebbene gli studi effettuati non indichino un aumentato rischio di effetti teratogeni.

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

Gli studi preclinici non hanno evidenziato effetti dannosi in termini di mutagenesi, cancerogenesi, antigenicità né 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 pertinente.

6.3 Periodo di validità

36 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC sigillati con Al/PVDC

10 e 20 mg: 28 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l

Via Turati 40

20121 Milano

8. NUMERO(I) DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

10 mg compresse - 28 compresse in blister PVC/PVDC-AL/PVDC – AIC 039751019

20 mg compresse - 28 compresse in blister PVC/PVDC-AL/PVDC – AIC 039751021

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22/10/2010

Data del rinnovo più recente: 07/2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO