

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Manidipina Almus 10 mg compresse  
Manidipina Almus 20 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Manidipina dicloridrato 10 mg  
Eccipienti: lattosio monoidrato 66,40 mg.

Manidipina dicloridrato 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 incisione serve per agevolare la rottura della compressa per una migliore deglutizione e non per dividerla in dosi 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 funzionalità renale*

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.

Manidipina Almus è controindicato nei bambini (vedi paragrafo 4.3).

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad altre diidropiridine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Bambini.
- Angina pectoris instabile ed infarto miocardico da meno di 4 settimane.
- Insufficienza cardiaca non trattata.
- Insufficienza renale grave (clearance della creatinina <10 ml/min).
- 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 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 Almus 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 totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'effetto antiipertensivo di manidipina può essere potenziato dall'associazione con diuretici,  $\beta$ -bloccanti e 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 della 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, Manidipina Almus non dovrebbe essere somministrata assieme a farmaci che inibiscono l'enzima CYP 3A4, come antiproteasi, cimetidina, ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina e claritromicina o con farmaci che inducono il CYP 3A4, come fenitoina, carbamazepina, fenobarbital e rifampicina (vedere paragrafo 4.4).

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.

#### *Digossina*

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

#### *Alcol*

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

#### *Succo di pompelmo*

Il metabolismo delle diidropiridine sembra 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 somministrata contemporaneamente al succo di pompelmo.

#### *Ipoglicemizzanti orali*

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

## **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 cloridrata 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 cloridrata 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 nel latte umano, l'uso della manidipina deve essere evitato durante l'allattamento. Se il trattamento con la manidipina fosse necessario, l'allattamento al seno deve essere interrotto.

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

Poiché potrebbero verificarsi capogiri conseguenti alla riduzione della pressione, i pazienti devono essere avvertiti di prestare attenzione durante la guida di autoveicoli e nell'uso di macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse più comuni ( $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ ) sono: palpitazioni, vampate di calore, mal di testa, edema, vertigini e capogiri. Tutte queste reazioni avverse sono attribuibili alle proprietà vasodilatatrici della manidipina. Queste sono reazioni dose-dipendenti e solitamente si risolvono spontaneamente con la

prosecuzione del trattamento. Numerosi effetti indesiderati sono stati osservati durante il trattamento con Manidipina Almus 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)

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza</b>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Vertigini, capogiri, mal di testa	Comune
	Parestesia	Non Comune
	Sonnolenza	Raro
<b>Patologie Cardiache</b>	Palpitazioni	Comune
	Tachicardia	Non Comune
	Dolore al torace, angina pectoris	Raro
	Infarto del miocardio. In pazienti con angina pectoris pre-esistente, può verificarsi un aumento della frequenza o della durata o dell'intensità	Molto raro
<b>Patologie vascolari</b>	Vampate di calore	Comune
	Ipotensione	Non comune
	Ipertensione	Raro
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Dispnea	Non Comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Nausea, vomito, costipazione, bocca secca, disordini gastrointestinali	Non Comune
	Gastralgia, dolori addominali, diarrea, anoressia	Raro
	Gengiviti ed iperplasia gengivale, che generalmente cessano all'interruzione della terapia ma richiedono attente cure odontoiatriche	Molto Raro
<b>Patologie epatobiliari</b>	Itterizia	Raro
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Rash cutanei, eczema	Non comune
	Eritema, prurito	Raro
	Eritema multiforme, dermatite esfoliativa	Non noto
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Mialgia	Non nota
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Ginecomastia	Non nota
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Edema	Comune
	Astenia	Non comune
	Irritabilità	Raro

<b>Esami diagnostici</b>	Aumenti reversibili nei livelli di SGOT, SGPT, LDH, gamma-GT, fosfatasi alcalina, azotemia e creatinina sierica	Non comune
	Aumento di bilirubina	Raro

#### 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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

#### **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 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 antipertensiva e con favorevoli attività farmacodinamiche sulla funzione renale.

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

In numerosi modelli di ipertensione sperimentale, la manidipina si è dimostrata più efficace 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 ha esercitato, 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 della 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 indesiderati 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, 30, 90 compresse.

È 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**

PHARMACARE S.r.l.  
Via Marghera, 29  
20149 Milano  
Italia

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

“10 mg compresse” 28 compresse in blister PVC/PVDC -AL/PVDC - AIC 039856012  
“10 mg compresse” 30 compresse in blister PVC/PVDC -AL/PVDC - AIC 039856036  
“10 mg compresse” 90 compresse in blister PVC/PVDC -AL/PVDC - AIC 039856048  
“20 mg compresse” 28 compresse in blister PVC/PVDC -AL/PVDC - AIC 039856024  
“20 mg compresse” 30 compresse in blister PVC/PVDC -AL/PVDC - AIC 039856051  
“20 mg compresse” 90 compresse in blister PVC/PVDC -AL/PVDC - AIC 039856063

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

Data della prima autorizzazione: 22 ottobre 2010

Data del Rinnovo più recente: 20 novembre 2018

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