

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Manidipina MYLAN GENERICS 10 mg compresse  
Manidipina MYLAN GENERICS 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

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 sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente 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 un'attenta valutazione su base individuale.

#### *Uso 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 con poco liquido e senza masticarle.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo manidipina o ad altre diidropiridine o a uno qualsiasi degli eccipienti.
- Età pediatrica.
- Angina instabile ed 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 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").

Questo medicinale non deve essere somministrato ai pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da carenza di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio.

### **4.5 Interazioni**

Come per gli altri calcio-antagonisti diidropiridinici, è probabile che il metabolismo di manidipina sia catalizzato dal citocromo P450 3A4. Si deve usare cautela quando Manidipina Mylan Generics 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 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 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*

Aumento del rischio dell'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, alfusozina, 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 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. Non è noto se la manidipina sia escretata o meno nel latte umano. L'uso della manidipina deve essere evitato durante l'allattamento. Se il trattamento con la manidipina è 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 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 Mylan Generics ed altre diidropiridine, con le seguenti frequenze:

Molto comuni	≥ 1/10
Comuni	≥ 1/100 e <1/10
Non comuni	≥ 1/1000 e <1/100
Rari	≥ 1/10.000 e <1/1000
Molto rari	<1/10.000, inclusi casi isolati

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.

##### *Patologie cardiache*

- Comuni: palpitazioni, edema
- Non comuni: tachicardia
- Rari: dolore toracico, angina
- Molto rari: infarto del miocardio e in casi isolati, in pazienti con angina pre-esistente, può verificarsi un aumento della frequenza, della durata e dell'intensità di questi attacchi.

##### *Patologie del sistema nervoso*

- Comuni: cefalea, capogiri e vertigini
- Non comuni: parestesia
- Rari: 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 comuni: nausea, vomito, stipsi, secchezza delle fauci, disordini digestivi
- Rari: gastralgia, dolori addominali
- Molto rari: gengiviti ed iperplasia gengivale che generalmente cessano all'interruzione della terapia ma richiedono attente cure odontoiatriche.

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

- Non comuni: eruzione cutanea, eczema
- Rari: eritema, prurito.

### *Patologie vascolari*

- Comuni: vampate di calore
- Non comuni: ipotensione
- Rari: ipertensione

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

- Non comuni: astenia
- Rari: irritabilità.

## **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 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 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 del glucosio 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 di rilievo.

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 indicassero 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 applicabile.

### **6.3 Periodo di validità.**

24 mesi.

#### **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

10 mg: 28, 30, 84, 90 compresse

20 mg: 28, 30, 84, 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 ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

Mylan S.p.A  
Via Vittor Pisani, 20  
20124 Milano  
Italia

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

"10 MG COMPRESSE" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC  
AIC n. 039754015

"20 MG COMPRESSE" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC  
AIC n. 039754027

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

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

Ottobre 2010