

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Manidipina Zentiva 20 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.

Ogni compressa contiene 20 mg di manidipina cloridrato.

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa contiene 132,80 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

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

La linea di incisione serve per agevolare la rottura al fini 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

##### *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 alla dose abituale di mantenimento di 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.

*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 - 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).

Modo di somministrazione

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

### 4.3 Controindicazioni

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

### 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Manidipina deve essere somministrata con cautela nei pazienti con compromissione epatica lieve, poiché l'effetto antipertensivo potrebbe essere aumentato (vedere paragrafo 4.2).

In considerazione del rallentamento dei processi metabolici nei pazienti anziani, è richiesta una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

La manidipina deve essere somministrata con cautela in pazienti con insufficienza ventricolare sinistra, in pazienti con ostruzione all'eiezione ventricolare sinistra, in pazienti con isolata 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).

### Eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio monoidrato. 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 di interazione**

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

Aumentato rischio dell'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 adattamento 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). 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 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.

#### *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 della pressione, i pazienti devono essere avvertiti di prestare attenzione durante la guida e nell'uso di macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

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

##### Elenco tabellare delle reazioni avverse

Gli effetti indesiderati comuni (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ) sono i seguenti: palpitazioni, vampate di calore, mal di testa, edema, capogiri, e vertigini. Questi effetti indesiderati sono dovuti alle proprietà vasodilatatrici della manidipina. Sono dose-dipendenti e di solito scompaiono dopo o durante il trattamento.

La seguente tabella riassume le reazioni avverse al farmaco manidipina e ad altre diidropiridine suddivise in gruppi secondo la terminologia MedDRA assieme alla loro frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$ ;  $<1/10$ ); non comune (da  $\geq 1 / 1.000$  a  $<1/100$ ); raro (da  $\geq 1 / 10.000$  a  $<1 / 1.000$ ); molto raro ( $<1 / 10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Frequenza	Effetto indesiderato
Patologie del sistema nervoso	Comune	Mal di testa, capogiri, vertigini
	Non comune	Parestesia
	Raro	Sonnolenza, torpore
	Non nota	Sindrome extrapiramidale è stata riportata con alcuni calcio-antagonisti
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni, edema
	Non comune	Tachicardia
	Raro	Dolore al torace, 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 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, disordini digestivi
	Raro	Gastralgia, dolori addominali
	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
Patologie del sistema muscoloscheletrico 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, azotemia (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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **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, derivati diidropiridinici.  
Codice ATC: C08CA11.

#### Meccanismo d'azione

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

#### Assorbimento

Dopo somministrazione orale la manidipina presenta un picco di concentrazione plasmatica a 2- 3,5 ore.

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

Distribuzione Il legame con le proteine plasmatiche è del 99%. Il medicinale si distribuisce ampiamente nei tessuti ed è estesamente metabolizzato, principalmente a livello epatico. Dopo somministrazioni ripetute non si verifica accumulo.

#### Metabolismo

Manidipina è soggetta ad un metabolismo di primo-passaggio.

#### Eliminazione

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

#### Popolazioni speciali

##### *Compromissione renale*

La farmacocinetica nel paziente con insufficienza renale non subisce modifiche.

### **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 applicabile.

### **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 della confezione**

Blister in PVC/PVDC sigillati con Al/PVDC

Confezione: 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**

Zentiva Italia S.r.l.  
Viale P. Bodio 37/b  
20158 Milano

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

**“20 mg compresse”, 28 compresse in blister PVC/PVDC-AL/PVDC - AIC 039863028**

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

Data della prima autorizzazione: 08 Ottobre 2010/ Data del rinnovo più recente: 11 Febbraio 2013

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