

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## **1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITA' MEDICINALE**

VASCOMAN 20 mg compresse

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Una compressa contiene:

Principio attivo: manidipina cloridrato 20 mg

Per gli eccipienti vedere 6.1

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa

Compressa ovale con linea di frattura, giallo arancio

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione essenziale lieve-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 anti-ipertensivo fosse insufficiente, si consiglia di aumentare il dosaggio alla dose abituale di mantenimento di 20 mg una volta al giorno.

Uso 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; incrementi di dose richiedono attenta valutazione del rischio/beneficio su base individuale.

Uso nei pazienti con disfunzioni renali o epatiche:

L'incremento della dose da 10 a 20 mg una volta al giorno deve essere attentamente valutato nei pazienti con disfunzioni renali lievi-moderate.

Data l'ampia metabolizzazione a livello epatico della manidipina, nei pazienti con disfunzioni epatiche lievi non deve essere superata la dose di 10 mg una volta al giorno (vedere anche 4.3).

La compressa deve essere ingerita al mattino dopo colazione, senza masticarla, con poco liquido.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo manidipina, ad altre diidropiridine o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Età pediatrica. Angina pectoris instabile ed infarto del miocardio da meno di 4 settimane. Insufficienza cardiaca congestizia non trattata. Disfunzioni renali di grado severo (clearance della creatinina < 10 ml/min).

Disfunzioni epatiche di grado moderato-severo.

Impiego concomitante di inibitori del citocromo CYP3A4 (ad es. antiproteasi, cimetidina, ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina e claritromicina) ed induttori del CYP3A4 (ad es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale e rifampicina) (vedere 4.5).

### 4.4 Avvertenze Speciali e opportune precauzioni d'impiego

Nei pazienti con insufficienza epatica la somministrazione del prodotto deve avvenire con

cautela poiché l'effetto anti-ipertensivo potrebbe essere aumentato (vedere anche 4.2). In considerazione del rallentamento dei processi metabolici nei pazienti anziani, è richiesto un aggiustamento del dosaggio (vedere anche 4.2). Manidipina deve essere somministrata con cautela in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, in pazienti con ostruzione all'eiezione ventricolare sinistra, in pazienti con insufficienza cardiaca destra ed in pazienti con disfunzione del nodo del seno (se non è impiantato un pace-maker). Poiché non sono disponibili studi su pazienti coronarici stabili, è richiesta cautela in tali pazienti a causa di un possibile aumentato rischio coronarico (vedere 4.8). Il medicinale contiene lattosio quindi non è adatto per i soggetti con deficit di lattasi, galattosemia sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio.

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

L'effetto anti-ipertensivo di manidipina può essere potenziato dall'associazione con diuretici, beta-bloccanti e in genere con altri farmaci anti-ipertensivi.

Studi in vitro hanno dimostrato che il potenziale effetto inibitorio della manidipina sul citocromo P450 può essere considerato clinicamente irrilevante. Analogamente ad altri calcio-antagonisti a struttura diidropiridinica 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, Vascoman deve essere controindicato con gli inibitori del CYP3A4 quali antiproteasi, cimetidina, ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina e claritromicina come pure con gli induttori del CYP3A4, quali fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale e rifampicina. E' richiesta cautela nella prescrizione concomitante di manidipina ed altri substrati del CYP3A4, quali terfenadina, astemizolo, farmaci antiaritmici di classe III come amiodarone e chinidina. Inoltre la somministrazione di Ca-antagonisti in associazione a digossina può determinare un aumento dei livelli del glucoside.

Alcool: analogamente agli altri antipertensivi ad attività vasodilatatrice, l'assunzione concomitante di alcool richiede 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 ed aumento del loro effetto ipotensivo. Pertanto manidipina non deve essere assunta con succo di pompelmo. Non sono stati identificati fenomeni di interazione con gli ipoglicemizzanti orali.

#### 4.6 Gravidanza e allattamento

Non risultano disponibili dati clinici su donne esposte in gravidanza.

Gli studi effettuati con manidipina nell'animale hanno fornito informazioni insufficienti sullo sviluppo embrio-fetale (Vedere 5.3). Poiché altri analoghi diidropiridinici sono risultati teratogeni nell'animale ed il rischio potenziale per la specie umana è sconosciuto, per motivi di sicurezza manidipina non deve essere somministrata in gravidanza.

Manidipina ed i suoi metaboliti sono escreti in quantità nel latte di femmina di ratto nel corso dell'allattamento. Poiché non è noto se manidipina è escreta nel latte umano, l'uso di manidipina deve essere evitato durante l'allattamento. Se il trattamento con manidipina fosse insostituibile, occorre interrompere l'allattamento al seno.

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

Poiché potrebbero verificarsi capogiri conseguenti alla riduzione pressoria, i pazienti dovrebbero essere avvertiti di prestare attenzione nell'uso di macchine e nella guida di autoveicoli.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti reazioni avverse riportate più comunemente ( $\geq 1\%$  -  $< 10\%$ ) sono attribuibili alle proprietà vasodilatatrici della manidipina:

Disturbi cardiovascolari: palpitazioni, vampate di calore ed edema.

Disturbi del sistema nervoso: cefalea, capogiri, vertigini.

Esse sono dose-dipendenti e solitamente si risolvono spontaneamente con la prosecuzione del trattamento.

Sono state segnalate le seguenti reazioni avverse non comuni ( $\geq 0.1\%$  -  $< 1\%$ ) e rare ( $> 0.01\%$  -  $< 0.1\%$ ):

Disturbi cardiovascolari:

non comuni: tachicardia, ipotensione

rari: ipertensione

Disturbi del sistema nervoso:

non comuni: astenia, parestesia

rari: sonnolenza, irritabilità

Manifestazioni gastrointestinali:

non comuni: nausea, vomito, costipazione, disturbi gastrointestinali, secchezza delle fauci

rari: gastralgia, dolore addominale

Manifestazioni cutanee:

non comuni: rash, eczema

rari: eritema, prurito

Aumenti reversibili di parametri della funzionalità epatica (SGOT, SGPT, LDH, gamma-GT e fosfatasi alcalina) e renale (azotemia e creatininemia) che solitamente non risultano clinicamente significativi.

Alcune diidropiridine possono raramente determinare dolore precordiale o angina pectoris. Molto raramente in pazienti con angina pectoris pre-esistente può manifestarsi un aumento della frequenza, durata o gravità di questi attacchi. Possono riscontrarsi casi isolati di infarto miocardico.

#### 4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati relativi a sovradosaggio con Vascoman. Analogamente alle altre diidropiridine si presume che un sovradosaggio possa provocare una eccessiva vasodilatazione periferica accompagnata da marcata ipotensione e tachicardia riflessa.

In tale evenienza potrebbe essere necessario adottare opportune misure sintomatiche di assistenza alla funzione cardiocircolatoria. In considerazione del prolungato effetto farmacologico della manidipina, nell'evenienza di un sovradosaggio la funzione cardiocircolatoria dei pazienti dovrebbe essere monitorata per almeno 24 ore.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica : calcioantagonista selettivo con prevalente effetto vascolare.

Codice ATC : C08CA11

Manidipina è un calcio-antagonista diidropiridinico ad attività anti-ipertensiva e con favorevoli attività farmacodinamiche sulla funzione renale.

Caratteristica fondamentale è la sua lunga durata di azione, evidenziata in vitro ed in vivo ed attribuibile sia alle caratteristiche farmacocinetiche che alla elevata affinità per il sito recettoriale. In numerosi modelli di ipertensione sperimentale manidipina si è dimostrata più

potente e con attività più protratta rispetto a nicardipina e nifedipina. Inoltre 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 proprietà diuretiche, dovute ad inibizione del riassorbimento idrico e di sodio a livello tubulare. In prove di patologia sperimentale manidipina esercita, a dosi solo moderatamente anti-ipertensive, un effetto protettivo nei confronti dello sviluppo del danno glomerulare da ipertensione. Studi in vitro hanno dimostrato che concentrazioni di manidipina nell'ambito di quelle cliniche sono in grado di inibire efficacemente le risposte proliferative cellulari a fattori mitogeni mesangiali (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 della gittata cardiaca sia sul breve che sul lungo termine. 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 prodotto si distribuisce ampiamente nei tessuti ed è estesamente metabolizzato, principalmente a livello epatico.

L'eliminazione avviene prevalentemente per via fecale (63%) e parzialmente 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 di manidipina non ha fornito informazioni sufficienti, sebbene gli studi effettuati non indichino un aumentato rischio di effetti teratogeni.

Negli studi di fertilità e peri-postnatali nel ratto sono stati osservati a dosi elevate effetti avversi (prolungamento della gravidanza, distocia, incremento dei nati morti, mortalità neonatale).

Gli studi preclinici non hanno evidenziato possibili rischi per l'impiego clinico in termini di mutagenesi, cancerogenesi, antigenicità né di effetti indesiderati sulla fertilità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### 6.1 Elenco degli eccipienti:

Lattosio monidrato, Amido di mais, Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione (L-HPC-31), Idrossipropilcellulosa (HPC-L), Magnesio stearato, Riboflavina (E101).

### 6.2 Incompatibilità

Non applicabile

6.3 Periodo di validità

3 anni 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare il blister nella confezione originale, al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore primario: blister in PVC/PVDC accoppiato, bianco opaco, saldato con Al/PVDC e termoformato.

Vascoman 10 mg compresse – Astucci di 14 e 28 compresse

Vascoman 20 mg compresse – Astucci di 14 e 28 compresse

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

Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. - Via Elio Vittorini 129 - 00144 Roma

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

VASCOMAN 20 mg compresse - 28 compresse AIC N° 029200045

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

Dicembre 1995/Dicembre 2000

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Febbraio 2005