

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**MANYPER**<sup>®</sup> 10 mg δισκία.

**MANYPER**<sup>®</sup> 20 mg δισκία.

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

**MANYPER**<sup>®</sup> 10 mg δισκία.

Κάθε δισκίο περιέχει:

10 mg manidipine hydrochloride.

**MANYPER**<sup>®</sup> 20 mg δισκία.

Κάθε δισκίο περιέχει:

20 mg manidipine hydrochloride.

Για τα έκδοχα βλέπε παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία.

**MANYPER**<sup>®</sup> 10 mg: υποκίτρινα, στρογγυλά δισκία, με χαραγή διχοτόμησης.

**MANYPER**<sup>®</sup> 20 mg: πορτοκαλοκίτρινα, μακρόστενα δισκία με χαραγή διχοτόμησης.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ήπια έως μέτρια ιδιοπαθής υπέρταση.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνιστώμενη αρχική δοσολογία είναι 10 mg μία φορά την ημέρα. Εάν μετά από 2-4 εβδομάδες θεραπείας, το αντιπερτασικό αποτέλεσμα παραμένει ανεπαρκές, συνιστάται η αύξηση της δοσολογίας προς τη συνήθη δόση συντήρησης των 20 mg μία φορά την ημέρα.

##### Χρήση σε ηλικιωμένους ασθενείς

Εξ αιτίας του μειωμένου μεταβολισμού των ηλικιωμένων, η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg μία φορά την ημέρα. Αυτή η δοσολογία αρκεί για την κάλυψη των περισσότερων ηλικιωμένων ασθενών. Σε κάθε εξατομικευμένη περίπτωση αύξησης της δοσολογίας, η αναλογία κινδύνου προς όφελος θα πρέπει να σταθμίζεται με προσοχή.

##### Χρήση σε νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Απαιτείται προσοχή κατά την αύξηση της δοσολογίας από 10 mg σε 20 mg μία φορά την ημέρα στην ομάδα των ασθενών με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Λόγω του εκτενούς μεταβολισμού της manidipine στο ήπαρ, η δοσολογία στους ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg μία φορά την ημέρα (Επίσης βλέπε

παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις).

Το δισκίο πρέπει να λαμβάνεται το πρωί, μετά το πρωινό. Οι ασθενείς δεν πρέπει να το μασούν, αλλά να το καταπίνουν με λίγο υγρό.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία manidipine ή σε οποιαδήποτε άλλη διυδροπυριδίνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του προϊόντος. Παιδική ηλικία. Ασταθής στηθάγχη ή έμφραγμα του μυοκαρδίου (κατά τη διάρκεια των 4 πρώτων εβδομάδων μετά από αυτό). Μη θεραπευόμενη καρδιακή ανεπάρκεια.

Βαριά νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 10 ml/min).

Μέτρια έως βαριά ηπατική δυσλειτουργία.

### 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Στους ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια, το προϊόν πρέπει να χορηγείται με προσοχή, καθώς ενδέχεται ενίσχυση του αντιυπερτασικού αποτελέσματος (βλέπε επίσης παράγραφο 4.2 «Δοσολογία»).

Δεδομένης της ελαττωμένης μεταβολικής δραστηριότητας των ηλικιωμένων ασθενών, χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας σε αυτούς (βλέπε επίσης παράγραφο 4.2 «Δοσολογία»).

Η manidipine πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, σε ασθενείς που πάσχουν από απόφραξη της διόδου εκροής της αριστερής κοιλίας, σε ασθενείς με μεμονωμένη δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια και σε ασθενείς που πάσχουν από νοσούντα φλεβόκομβο (sick sinus) (εφ' όσον δεν έχει τοποθετηθεί βηματοδότης).

Δοθέντος ότι δεν υπάρχουν διαθέσιμα αποτελέσματα μελέτης ασθενών με σταθερή στηθάγχη, απαιτείται προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς λόγω του πιθανού κινδύνου από τα στεφανιαία (βλέπε παράγραφο 4.8).

Επειδή δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης *in vivo* για την επίδραση των φαρμάκων που αναστέλλουν ή επάγουν το CYP3A4 στη φαρμακοκινητική της manidipine, το MANYPER® δεν πρέπει να χορηγείται με αναστολείς του CYP3A4, όπως οι αντιπρωτεάσες, η σιμετιδίνη, η κετοκοναζόλη, η ιτρακοναζόλη, η ερυθρομυκίνη και η κλαριθρομυκίνη καθώς επίσης και με επαγωγείς του CYP3A4 όπως η φαινυτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη και η ριφαμπικίνη (βλέπε επίσης παράγραφο 4.5). Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η manidipine συνταγογραφείται μαζί με άλλα υποστρώματα του CYP3A4, όπως η τερφεναδίνη, η αστεμιζόλη, η κινιδίνη και τα αντιαρρυθμικά της τάξης III, όπως η αμιοδαρόνη (βλέπε επίσης παράγραφο 4.5).

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά νοσήματα όπως δυσανεξία στη γαλακτόζη, έλλειψη Lapp λακτάσης ή δυσανοχή στη γλυκόζη-γαλακτόζη, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η αντιυπερτασική δράση της manidipine μπορεί να ενισχυθεί όταν συνδυασθεί με διουρητικά, β-αποκλειστές και γενικά με άλλα αντιυπερτασικά.

Οι *in vitro* μελέτες δείχνουν ότι η δυνατότητα αναστολής του κυτοχρώματος P 450 από την manidipine δεν φαίνεται να έχει κλινική σημασία.

Όπως συμβαίνει με άλλους ανταγωνιστές ασβεστίου της ομάδας των διυδροπυριδινών, είναι

πιθανόν ο μεταβολισμός της manidipine να καταλύεται από το κυτόχρωμα P 450 3A4.

Επειδή δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης in vivo για την επίδραση των φαρμάκων που αναστέλλουν ή επάγουν το CYP3A4 στη φαρμακοκινητική της manidipine, το MANYPER® δεν πρέπει να χορηγείται με αναστολείς του CYP3A4, όπως οι αντιπρωτεάσες, η σιμετιδίνη, η κετοκοναζόλη, η ιτρακοναζόλη, η ερυθρομυκίνη και η κλαριθρομυκίνη καθώς επίσης και με επαγωγείς του CYP3A4 όπως η φαινυτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη και η ριφαμπικίνη (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4). Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η manidipine συνταγογραφείται μαζί με άλλα υποστρώματα του CYP3A4, όπως η τερφεναδίνη, η αστεμιζόλη, η κινιδίνη και τα αντιαρρυθμικά της τάξης III, όπως η αμιοδαρόνη (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

Επιπλέον, η παράλληλη χορήγηση των ανταγωνιστών ασβεστίου με διγοξίνη μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκοσίδης.

Αλκοόλ: όπως συμβαίνει με όλες τις αγγειοδιασταλτικές αντιυπερτασικές ουσίες, απαιτείται προσοχή κατά την παράλληλη λήψη αλκοόλ καθώς μπορεί να ενισχυθεί η αντιυπερτασική δράση.

Χυμός γκρέιπφρουτ: ο χυμός του γκρέιπφρουτ φαίνεται να επηρεάζει ιδιαίτερα το μεταβολισμό των διυδροπυριδινών. Αυξάνεται η βιοδιαθεσιμότητά τους με συνακόλουθη αύξηση του αντιυπερτασικού αποτελέσματος. Γι αυτό το λόγο, η manidipine δεν πρέπει να λαμβάνεται με χυμό γκρέιπφρουτ.

Δεν σημειώθηκαν αλληλεπιδράσεις με από του στόματος υπογλυκαιμικούς παράγοντες.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τη χορήγηση της manidipine κατά τη διάρκεια της κύησης.

Οι μελέτες με manidipine hydrochloride στα πειραματόζωα δεν επαρκούν όσον αφορά στην εμβρυϊκή ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3). Επειδή άλλες διυδροπυριδίνες έχουν τερατογόνο δράση στα πειραματόζωα και ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος, η manidipine δεν πρέπει, για λόγους ασφαλείας, να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Η manidipine και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα του αρουραίου σε μεγάλα ποσά. Αφού δεν είναι γνωστό, το αν η manidipine hydrochloride εκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα, η χορήγησή της πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

Εάν η θεραπεία με τη manidipine hydrochloride είναι αναπόφευκτη, ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί.

#### **4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ζάλης εξαιτίας της ελάττωσης της πίεσης, οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται στο να προσέχουν ιδιαίτερα κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις ( $\geq 1\%$  -  $< 10\%$ ) είναι αίσθημα παλμών, εξάψεις, κεφαλαλγία, οίδημα, ίλιγγος, και ζάλη. Όλες αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις αποδίδονται στις αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες της manidipine.

Είναι δοσο-εξαρτώμενες και εξαλείφονται συνήθως κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν και αναφέρθηκαν κατά τη θεραπεία με MANYPER® και άλλες διυδροπυριδίνες με τις ακόλουθες συχνότητες.

Πολύ συχνές >1/10

Συχνές  $\geq 1/100$  και  $< 1/10$

Ασυνήθεις  $\geq 1/1.000$  και  $<1/100$   
Σπάνιες  $\geq 1/10.000$  και  $<1/1.000$   
Πολύ σπάνιες  $<1/10.000$  συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων περιστατικών

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

- ♦ Συχνές: ίλιγγος, ζάλη, κεφαλαλγία
- ♦ Ασυνήθεις: παραισθησία
- ♦ Σπάνιες: υπνηλία

Καρδιακές διαταραχές

- ♦ Συχνές: αίσθημα παλμών
- ♦ Ασυνήθεις: ταχυκαρδία
- ♦ Σπάνιες: θωρακικό άλγος, στηθάγχη
- ♦ Πολύ σπάνιες: έμφραγμα του μυοκαρδίου
- ♦ Πολύ σπάνια ασθενείς με προϋπάρχουσα στηθάγχη μπορεί να εμφανίσουν αύξηση στη συχνότητα, τη διάρκεια ή τη βαρύτητα αυτών των επεισοδίων.

Αγγειακές διαταραχές

- ♦ Συχνές: εξάψεις
- ♦ Ασυνήθεις: υπόταση
- ♦ Σπάνιες: υπέρταση

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

- ♦ Ασυνήθεις: δύσπνοια

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

- ♦ Ασυνήθεις: ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία,
- ♦ διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος
- ♦ Σπάνιες: γαστραλγία, κοιλιακό άλγος
- ♦ Πολύ σπάνιες περιπτώσεις ουλίτιδας και υπερπλασίας των ούλων αναφέρθηκαν, οι οποίες συχνά υποχωρούν με την διακοπή της θεραπείας και χρειάζονται προσεκτική οδοντιατρική φροντίδα.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

- ♦ Ασυνήθεις: εξάνθημα, έκζεμα
- ♦ Σπάνιες: ερύθημα, κνησμός

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

- ♦ Συχνές: οίδημα
- ♦ Ασυνήθεις: εξασθένιση
- ♦ Σπάνιες: ευερεθιστότητα

Παρακλινικές εξετάσεις

- ♦ Ασυνήθεις: αναστρέψιμες αυξήσεις της ALT, AST, LDH, GGT, αλκαλικής φωσφατάσης, του αζώτου ουρίας αίματος και της κρεατινίνης του ορού.

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με την υπερδοσολογία του MANYPER®. Όπως συμβαίνει και με

άλλες διυδροπυριδίνες, θεωρείται αναμενόμενο πως η υπερδοσολογία θα προκαλέσει εκτεταμένη περιφερική αγγειοδιαστολή με έντονη υπόταση και αντανακλαστική ταχυκαρδία. Σε αυτή την περίπτωση πρέπει να εφαρμόζεται άμεσα υποστηρικτική και συμπτωματική αντιμετώπιση της καρδιαγγειακής λειτουργίας. Λόγω της μακράς φαρμακολογικής δράσης της manidipine, η καρδιαγγειακή λειτουργία των ασθενών, που έλαβαν υπερβολική δόση, πρέπει να παρακολουθείται πέραν των 24 ωρών τουλάχιστον.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: εκλεκτικοί αναστολείς διαύλων ασβεστίου με κύρια αγγειακή δράση.

Κωδικός ATC: C 08 CA 11.

Η manidipine είναι ένας ανταγωνιστής ασβεστίου της ομάδας των διυδροπυριδινών, που εμφανίζει αντιυπερτασική δράση και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες ευνοϊκές για τη νεφρική λειτουργία.

Το κύριο χαρακτηριστικό της manidipine είναι η παρατεταμένη διάρκεια δράσης, η οποία διαπιστώθηκε κατά τις *in vitro* και *in vivo* μελέτες και η οποία οφείλεται τόσο στις φαρμακοκινητικές της ιδιότητες όσο και στην υψηλή χημική της συγγένεια με τις θέσεις σύνδεσης του υποδοχέα. Σε πολλά μοντέλα πειραματικής υπέρτασης η manidipine εμφανίσθηκε ισχυρότερη και με μεγαλύτερης διάρκειας δράση από την nifedipine και την nifedipine. Επιπλέον η manidipine παρουσίασε αγγειακή εκλεκτικότητα ειδικά στους νεφρούς, με αύξηση της νεφρικής ροής αίματος, ελάττωση των αγγειακών αντιστάσεων των προσαγωγών και απαγωγών σπειραματικών τριχοειδών και επακόλουθη ελάττωση της ενδοσπειραματικής πίεσης. Αυτή η ιδιότητα συμπληρώνεται από τη διουρητική της δράση, μέσω της αναστολής της επαναρρόφησης ηλεκτρολυτών και ύδατος στο επίπεδο των αθροιστικών σωληναρίων. Σε δοκιμασίες πειραματικών παθήσεων η manidipine ασκεί προστατευτική δράση στην πρόκληση σπειραματικής βλάβης, από την υπέρταση, με μέτριες μόνο αντιυπερτασικές δόσεις. *In vitro* μελέτες έδειξαν ότι η συγκέντρωση της manidipine στις κλινικώς χορηγούμενες δόσεις αρκεί για να αναστείλει την πολλαπλασιαστική ανταπόκριση των κυττάρων στα αγγειακά μιτογόνα (PDGF, ενδοθηλίνη-1), η οποία μπορεί να αποτελεί την φυσιοπαθολογική βάση για πρόκληση νεφρικών και αγγειακών βλαβών στους υπερτασικούς ασθενείς.

Στους υπερτασικούς ασθενείς, κλινικώς σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσεως διατηρείται επί 24 ώρες με μία δόση ημερησίως.

Η μείωση της αρτηριακής πίεσης, που οφείλεται στην μείωση των συνολικών περιφερικών αντιστάσεων δεν προκαλεί κλινικώς σημαντική αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της καρδιακής παροχής κατά τη σύντομη και τη μακρόχρονη χορήγηση.

Η manidipine φάνηκε να μην επιδρά επί του μεταβολισμού των σακχάρων και των λιπιδίων, σε υπερτασικούς ασθενείς με συνυπάρχον διαβήτη.

### 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε 2 – 3,5 ώρες.

Η manidipine υφίσταται μεταβολισμό πρώτης διόδου. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος φθάνει το 99%. Αυτό το προϊόν κατανέμεται ευρέως στους ιστούς και μεταβολίζεται σε μεγάλο ποσοστό κυρίως στο ήπαρ.

Η αποβολή πραγματοποιείται κυρίως με τα κόπρανα (63%) και σε μικρότερο ποσοστό από τα ούρα (31%).

Μετά την επανειλημμένη χορήγηση δεν παρατηρείται συσσώρευση. Στους ασθενείς με νεφρική

ανεπάρκεια δεν μεταβάλλεται η φαρμακοκινητική του φαρμάκου.  
Η απορρόφηση της manidipine ενισχύεται από την παρουσία τροφής στο γαστρεντερικό σωλήνα.

### **5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια**

Τα αποτελέσματα των μελετών τοξικότητας κατά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση έδειξαν μόνο τοξικές εκδηλώσεις που αποδίδονται σε έξαρση της φαρμακολογικής δράσης.

Το τοξικολογικό προφίλ της manidipine κατά τις μελέτες αναπαραγωγής σε πειραματόζωα, δεν έχει ερευνηθεί επαρκώς, αν και από τις μελέτες που διεξήχθησαν, δεν φαίνεται αύξηση του κινδύνου τερατογένεσης. Σε μια μελέτη γονιμότητας και περι/μετα-γεννητικής κατάστασης, παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε υψηλές δόσεις (παράταση της διάρκειας της κύησης, δυστοκία, μεγαλύτερος αριθμός γεννήσεων νεκρών εμβρύων, νεογνική θνησιμότητα).

Οι προκλινικές μελέτες δεν αποκάλυψαν κίνδυνο για τον άνθρωπο όσον αφορά στις: μεταλλαξιογένεση, καρκινογένεση, αντιγονικότητα και αρνητική επίδραση στη γονιμότητα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα**

Λακτόζη μονοϋδρική,  
Άμυλο σίτου,  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης (L-HPC-31),  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (HPC-L),  
Μαγνήσιο στεατικό,  
Ριβοφλαβίνη (E 101).

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ουδεμία γνωστή.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Να φυλάσσεται η κυψέλη (blister) στο κουτί για να προστατεύεται από το φως.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλη (Blister) σε λευκό αδιαφανές PVC/PVDC σφραγισμένο με Al/PVDC.

MANYPER® δισκία των 10 mg: Κουτιά που περιέχουν 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, & 112 δισκία.

MANYPER® δισκία των 20 mg: Κουτιά που περιέχουν 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, & 112 δισκία.

Δεν κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες σε όλες τις χώρες.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

CHIESI HELLAS A.E.B.E. Αναπαύσεως 30, 15235 Βριλήσσια, Αθήνα  
Τηλ.: 210.810.45.90 Fax: 210.810.45.94

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:**

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:**