

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Manyper® 10 mg Tabletten
Manyper® 20 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Manyper® 10 mg Tabletten
Jede Tablette enthält: 10 mg Manidipindihydrochlorid.
Sonstige Bestandteile: 119,61 mg Lactosemonohydrat/Tablette

Manyper® 20 mg Tabletten
Jede Tablette enthält: 20 mg Manidipindihydrochlorid.
Sonstige Bestandteile: 131,80 mg Lactosemonohydrat/Tablette

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette
Manyper® 10 mg Tabletten Hell-gelbe, runde Tablette mit Bruchrille
Manyper® 20 mg Tabletten Gelb-orange Tablette (oblong) mit Bruchrille

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Leichte bis mittelschwere essentielle Hypertonie.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg einmal täglich. Sollte die blutdrucksenkende Wirkung nach 2–4 Wochen Behandlung nach wie vor unzureichend sein, empfiehlt sich eine Steigerung der Dosis auf die übliche Erhaltungsdosis von 20 mg einmal täglich.

Anwendung bei älteren Patienten

Vor dem Hintergrund des bei älteren Patienten verlangsamten Metabolismus beträgt die empfohlene Dosis 10 mg einmal täglich. Diese Dosis ist bei den meisten älteren Patienten ausreichend. Dosissteigerungen sollten mit Vorsicht und nach Abwägung von Nutzen und Risiko für den einzelnen Patienten erfolgen.

Anwendung bei Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion sollte die Dosissteigerung von 10 mg auf 20 mg einmal täglich mit Vorsicht erfolgen. Aufgrund der ausgeprägten hepatischen Metabolisierung von Manidipin sollte die Dosis bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion 10 mg einmal täglich nicht überschreiten (siehe auch Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“).

Die Tabletten werden unzerkaut am Morgen nach dem Frühstück mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Manyper® darf bei Kindern nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Manidipin oder jedes andere Dihydropyri-

din-haltige Präparat oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.
Kindesalter.

Instabile Angina pectoris oder nach Myokardinfarkt (in den ersten 4 Wochen), nicht behandeltes Herzversagen.

Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min).

Mäßige bis schwere Leberfunktionsstörung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion sollte Manyper® aufgrund einer möglichen Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung mit Vorsicht angewandt werden (siehe auch Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“). Bei älteren Patienten ist aufgrund der Verlangsamung metabolischer Prozesse eine Dosisanpassung notwendig (siehe auch Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“).

Manyper® sollte bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion, Obstruktion der linksventrikulären Ausflussbahn, isolierter Rechtsherzsuffizienz oder Sinusknotensyndrom (wenn kein Herzschrittmacher gelegt wurde) mit Vorsicht angewandt werden. Da keine Daten aus Studien mit stabilen Koronarpatienten zur Verfügung stehen, ist aufgrund eines möglicherweise erhöhten koronaren Risikos bei diesen Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8).

Da keine *In-vivo*-Untersuchungen zu Wechselwirkungen von CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren mit Manidipin und somit zu deren Einfluss auf die Pharmakokinetik von Manidipin zur Verfügung stehen, sollte Manyper® nicht zusammen mit CYP3A4-Inhibitoren wie Antiproteasen, Cimetidin, Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin und Clarithromycin sowie CYP3A4-Induktoren wie Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital und Rifampicin verabreicht werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist geboten, wenn Manidipin zusammen mit anderen CYP3A4-Substraten, wie z.B. Terfenadin, Astemizol, Chinidin und Antiarrhythmika der Klasse III wie Amiodaron, verordnet wird (siehe auch Abschnitt 4.5).

Patienten mit seltener, erblich bedingter Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-/Galactose-Malabsorptions-Syndrom sollten nicht mit Manyper® behandelt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die blutdrucksenkende Wirkung von Manidipin kann bei gleichzeitiger Anwendung von Diuretika, β -Blockern und von anderen blutdrucksenkenden Mitteln im Allgemeinen verstärkt werden.

In-vitro-Studien zeigen, dass das inhibitorische Potenzial von Manidipin auf das Cytochrom-System P450 klinisch möglicherweise nicht relevant ist.

Ähnlich wie bei anderen Kalziumkanalblockern vom Dihydropyridin-Typ wird wahrscheinlich auch die Metabolisierung von Manidipin über das Cytochrom-System P4503A4 katalysiert. Da keine *In-vivo*-Untersuchungen zu Wechselwirkungen von

CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren mit Manidipin und somit zu deren Einfluss auf die Pharmakokinetik von Manidipin zur Verfügung stehen, sollte Manyper® nicht zusammen mit CYP3A4-Inhibitoren wie Antiproteasen, Cimetidin, Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin und Clarithromycin sowie CYP3A4-Induktoren wie Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital und Rifampicin verabreicht werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Vorsicht ist geboten, wenn Manyper® zusammen mit anderen CYP3A4-Substraten, wie z.B. Terfenadin, Astemizol, Chinidin und Antiarrhythmika der Klasse III wie Amiodaron, verordnet wird (siehe auch Abschnitt 4.4). Weiterhin kann die gleichzeitige Anwendung von Kalziumkanalblockern mit Digoxin zu einer Erhöhung des Glucosidspiegels führen.

Alkohol: Wie bei allen gefäßerweiternden, blutdrucksenkenden Substanzen ist bei gleichzeitigem Konsum von Alkohol Vorsicht geboten, da Alkohol deren Wirkung verstärken kann.

Grapefruitsaft: Dihydropyridine scheinen besonders empfindlich gegenüber einer Hemmung des Metabolismus durch Grapefruitsaft zu sein. In der Folge steigt die systemische Verfügbarkeit von Dihydropyridinen, die blutdrucksenkende Wirkung wird verstärkt. Deshalb sollte Manyper® nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

Wechselwirkungen mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln wurden nicht beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor.

Tierexperimentelle Studien mit Manidipindihydrochlorid sind im Hinblick auf die embryofetale Entwicklung unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Da andere Dihydropyridine im Tierversuch teratogene Eigenschaften gezeigt haben und das potentielle Risiko für den Menschen unbekannt ist, sollte Manidipindihydrochlorid aus Sicherheitsgründen nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

Bei Ratten gehen Manidipin und dessen Metaboliten zu einem hohen Anteil in die Muttermilch über. Da nicht bekannt ist, ob Manidipindihydrochlorid beim Menschen in die Muttermilch übergeht, ist die Anwendung von Manidipindihydrochlorid während der Stillzeit zu vermeiden. Falls die Behandlung mit Manidipindihydrochlorid unverzichtbar ist, muss abgestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Da es aufgrund der Blutdrucksenkung zu Schwindel kommen kann, sollten Patienten darauf hingewiesen werden, beim Führen eines Fahrzeuges oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten ($\geq 1\%$ und $< 10\%$) beobachteten Nebenwirkungen sind Palpitationen, Flush, Kopfschmerz, Ödeme und Schwindel. All diese Nebenwirkungen sind

Manyper® 10 mg/20 mg Tabletten



auf die gefäßerweiternden Eigenschaften von Manidipin zurückzuführen.

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden während der Behandlung mit Manyper® und anderen Dihydropyridinen beobachtet und berichtet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen zu einer Überdosierung mit Manyper® vor. Wie bei anderen Dihydropyridinen führt eine Überdosierung möglicherweise zu einer überschießenden peripheren Vasodilatation mit ausgeprägter Hypotonie und Reflextachykardie. In diesem Fall muss unverzüglich eine symptomatische und unterstützende Herzkreislauftherapie eingeleitet werden. Wegen des lang andauernden pharmakologischen Effektes von Manidipin sollte die Herzkreislauffunktion bei Patienten, die eine Überdosis Manyper® eingenommen haben, mindestens 24 Stunden überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: selektiver Kalziumkanalblocker mit überwiegend vaskulären Effekten

ATC-Code: C08CA11

Manidipin ist ein Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ mit blutdrucksenkender Wirkung und einem günstigen pharmakodynamischen Einfluss auf die Nierenfunktion. Das Hauptmerkmal von Manidipin ist seine lange Wirkdauer *in vitro* und *in vivo*, die sowohl auf die pharmakokinetischen Eigenschaften als auch die hohe Affinität zum Rezeptor zurückzuführen ist. In zahlreichen Untersuchungsmodellen zum Bluthochdruck zeigte Manidipin eine höhere Potenz bei längerer Wirkdauer als Nifedipin und Nifedipin. Manidipin zeigte zudem Gefäßselektivität, insbesondere für die Nierenregion, verbunden mit einem Anstieg der Nieren-

System Organ Klasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Vertigo, Schwindel, Kopfschmerz	Häufig
	Missempfindungen	Gelegentlich
	Somnolenz	Selten
Herzerkrankungen	Palpitationen	Häufig
	Tachykardie	Gelegentlich
	Brustschmerz, Angina pectoris	Selten
	Myokardinfarkt	Sehr selten
	Bei Patienten mit vorbestehender Angina pectoris können diese Störungen häufiger oder länger auftreten oder schwerer verlaufen	Sehr selten
Gefäßerkrankungen	Flush	Häufig
	Hypotonie	Gelegentlich
	Hypertonie	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Dyspnoe	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Nausea, Erbrechen, Verstopfung, Mundtrockenheit, Magen-Darmbeschwerden	Gelegentlich
	Magenschmerzen, Abdominalschmerzen, Diarrhö, Appetitlosigkeit	Selten
	Gingivitis und gingivale Hyperplasie, welche bei Aussetzen der Therapie und sorgfältiger Zahnpflege oft rückläufig sind	Sehr selten
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelbsucht	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Rash, Ekzeme	Gelegentlich
	Erythem, Pruritus	Selten
	Erythema multiforme, Dermatitis exfoliativa	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödem	Häufig
	Asthenie	Gelegentlich
	Reizbarkeit	Selten
Untersuchungen	Reversible Erhöhung von Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Lactatdehydrogenase (LDH), gamma-Glutamyltransferase (GGT), alkalische Phosphatase, Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN), Serumkreatinin	Gelegentlich
	Erhöhung des Bilirubins	Selten

durchblutung, einer Senkung des Gefäßwiderstands der afferenten und efferenten glomerulären Arteriolen und einem darauf folgenden Sinken des intraglomerulären Drucks.

Dieses Merkmal wird von diuretischen Eigenschaften aufgrund der Hemmung der tubulären Rückresorption von Wasser und Natrium ergänzt. Experimentell hat Manidipin in nur mäßig antihypertensiven Dosierungen einen protektiven Einfluss auf die Entwicklung von Bluthochdruck-bedingten Glomerulusschäden. *In-vitro*-Untersuchungen haben gezeigt, dass Manidipinkonzentrationen im klinisch wirksamen Bereich die mitogene mesangioproliferative Zellreaktion (PDGF, Endothelin-1), welche die pathophysiologische Basis für Nieren- und Gefäßschäden bei Bluthochdruck darstellen kann, wirksam hemmen.

Bei Bluthochdruckpatienten wird nach einmal täglicher Gabe eine klinisch relevante Senkung des arteriellen Blutdrucks über 24 Stunden aufrechterhalten.

Die Senkung des arteriellen Blutdrucks, die durch eine Senkung des peripheren Gesamtwiderstandes verursacht wird, führt

weder bei der Kurz- noch bei der Langzeitbehandlung zu einer klinisch relevanten Steigerung der Herzfrequenz und der Herzleistung.

Manidipin hat keinen Einfluss auf den Glucosestoffwechsel und das Lipidprofil bei hypertensiven Diabetespatienten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Spitzenkonzentrationen von Manidipin im Plasma werden 2 bis 3,5 Stunden nach oraler Anwendung erreicht. Manidipin unterliegt einem First-Pass-Effekt. Die Plasmaproteinbindung beträgt 99 %. Manidipin wird weitgehend im Gewebe verteilt und ausgeprägt, vor allem in der Leber metabolisiert.

Manidipin wird vor allem (63 %) über die Fäzes und zu einem geringeren Anteil (31 %) über den Urin ausgeschieden.

Nach Mehrfachanwendung wurde keine Akkumulation beobachtet. Die Pharmakokinetik ist bei Patienten mit Nierenversagen nicht relevant verändert.

Die Resorption von Manidipin wird durch Anwesenheit von Nahrung im Magen-Darm-Trakt gesteigert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Ergebnisse von Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe haben nur toxische Effekte gezeigt, die auf eine Exazerbation der pharmakologischen Effekte zurückzuführen sind. Obwohl sich in tierexperimentellen Studien keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für teratogene Effekte ergeben haben, reichen diese Studien für eine Beurteilung des reproduktionstoxischen Profils von Manidipindihydrochlorid nicht aus. In Studien zur Fertilität sowie in peri- und postnatalen Studien an Ratten wurden nachteilige Effekte wie eine Verlängerung der Schwangerschaftsdauer, Dystokie, eine erhöhte Anzahl von Totgeburten sowie eine Erhöhung der Neugeborenensterblichkeit nach Gabe hoher Dosen beobachtet. Präklinische Studien ergaben keinen Hinweis auf Gefahren für den Menschen im Hinblick auf Mutagenität, Karzinogenität, Antigenizität und unerwünschte Wirkungen auf die Fertilität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactosemonohydrat, Maisstärke, Poly (O-2-hydroxypropyl)cellulose (5,0–16,0 % Hydroxypropoxy-Gruppen), Hypolose, Magnesiumstearat, Riboflavin (E 101).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Den Blister im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Blister mit Al/PVDC-Versiegelung.

Manyper® 10 mg Tabletten:
Faltschachteln mit 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 und 112 Tabletten.

Manyper® 20 mg Tabletten:
Faltschachteln mit 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 und 112 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Chiesi GmbH
Gasstraße 6
22761 Hamburg
Telefon: 040 89724-0
Telefax: 040 89724-212
E-Mail: info.de@chiesi.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

56297.00.00/56297.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

09.04.2003/02.12.2010

10. STAND DER INFORMATION

04/2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt