

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Manidipino ratiopharm 10 mg comprimidos EFG
Manidipino ratiopharm 20 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Manidipino ratiopharm 10 mg comprimidos EFG
Cada comprimido contiene 10 mg de manidipino dihidrocloruro
Excipientes con efecto conocido: cada comprimido contiene 66,40 mg de lactosa monohidrato

Manidipino ratiopharm 20 mg comprimidos EFG
Cada comprimido contiene 20 mg de manidipino dihidrocloruro
Excipientes con efecto conocido: cada comprimido contiene 132,80 mg de lactosa monohidrato

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

Manidipino ratiopharm 10 mg comprimidos: comprimidos redondos, convexos, de color amarillo y ranurados.

Manidipino ratiopharm 20 mg comprimidos: comprimidos oblongos, convexos, de color amarillo y Ranurados

La ranura es sólo para facilitar la partición del comprimido para que su toma sea más fácil y no para dividir el comprimido en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión arterial esencial leve a moderada.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día. Si después de 2-4 semanas de tratamiento el efecto antihipertensivo fuera insuficiente, es recomendable aumentar la dosificación a la dosis habitual de mantenimiento de 20 mg una vez al día.

Pacientes de edad avanzada

Teniendo en cuenta el enlentecimiento de los procesos metabólicos en personas de edad avanzada, la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. Esta dosificación es suficiente para la mayoría de los pacientes de edad avanzada.

El beneficio/ riesgo de un incremento de dosis debe sopesarse cuidadosamente dependiendo de la respuesta individual de cada paciente

Insuficiencia renal

En pacientes con disfunción renal leve a moderada, se deberá proceder con precaución al aumentar la dosis de 10 a 20 mg una vez al día.

Insuficiencia hepática

Dada la amplia metabolización hepática de manidipino, los pacientes con insuficiencia hepática moderada no deben superar los 10 mg una vez al día (ver sección 4.3).

Forma de administración

Los comprimidos deben tomarse por la mañana después del desayuno, tragándose sin masticar junto con un poco de líquido.

Población pediátrica

Manidipino ratiopharm está contraindicado en edad pediátrica (ver sección 4.3).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a otras dihidropiridinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
 - Población pediátrica.
 - Angina de pecho inestable o durante las primeras 4 semanas posteriores a un infarto de miocardio.
 - Insuficiencia cardiaca congestiva no tratada.
 - Insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina <10 ml/min.).
- Insuficiencia hepática de moderada a severa.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

En pacientes con disfunción hepática leve, se administrará con precaución, ya que puede incrementarse el efecto antihipertensivo (ver sección 4.2 “Posología y forma de administración”).

En pacientes ancianos se requiere una reducción de la dosis debido al enlentecimiento de los procesos metabólicos (ver sección 4.2 “Posología y forma de administración”).

Manidipino debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia ventricular izquierda, en pacientes que sufran de obstrucción de salida del ventrículo izquierdo, en pacientes con insuficiencia cardiaca derecha aislada y en pacientes con síndrome de disfunción sinusal (en caso de que no esté implantado un marcapasos).

Al no poseer resultados de estudios en pacientes con enfermedad coronaria estable, se deberá proceder con precaución en este tipo de pacientes, debido a la posibilidad de incremento del riesgo coronario (ver sección 4.8).

Al no disponer de estudios de interacción *in vivo* sobre el efecto de los fármacos que inhiben o inducen el enzima CYP 3A4 sobre la farmacocinética de manidipino, Manidipino no debería administrarse con fármacos inhibidores de CYP 3A4, como antiproteasas, cimetidina, ketoconazol, itraconazol, eritromicina y claritromicina, o con fármacos inductores de CYP 3A4, como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y rifampicina (ver también sección 4.5). Asimismo, deberá tenerse precaución cuando se administre manidipino concomitantemente con otros sustratos de CYP 3A4, como terfenadina, astemizol, quinidina y fármacos antiarrítmicos de la clase III, como amiodarona (ver también sección 4.5).

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Estudios *in-vitro* han demostrado que el potencial efecto inhibitor de manidipino sobre el citocromo P450 puede considerarse clínicamente insignificante.

Como sucede con otras dihidropiridinas bloqueantes del canal del calcio, es probable que el metabolismo de manidipino sea catalizado por el citocromo P450 3A4. No se disponen estudios de interacción in vivo sobre el efecto de los fármacos que inhiben o inducen el enzima CYP 3A4 sobre la farmacocinética de manidipino. Manidipino no debería administrarse con fármacos inhibidores del enzima CYP 3A4, como antiproteasas, cimetidina, ketoconazol, itraconazol, eritromicina y claritromicina, así como con inductores de CYP 3A4, tales como fenitoína, carbamacepina, fenobarbital y rifampicina (ver también sección 4.4). Deberá tenerse precaución cuando se administra manidipino concomitantemente con otros sustratos de la enzima CYP3A4, como terfenadina, astemizol, quinidina o fármacos antiarrítmicos de la clase III como amiodarona (ver también sección 4.4). Además, la administración simultánea de bloqueadores del canal del calcio con digoxina puede producir un aumento de los niveles de glucósido.

Otros medicamentos antihipertensivos

El efecto antihipertensivo de manidipino puede potenciarse al ser administrado conjuntamente con diuréticos, beta-bloqueantes y, en general, con otros fármacos antihipertensivos.

Alcohol

Al igual que sucede con todos los agentes antihipertensivos vasodilatadores, debe tenerse precaución cuando se tome alcohol simultáneamente, ya que puede potenciar su efecto.

Zumo de pomelo

El zumo de pomelo parece inhibir el metabolismo de las dihidropiridinas, con el consecuente aumento de su biodisponibilidad sistémica y de su efecto hipotensor. Por tanto, manidipino no debe administrarse simultáneamente con zumo de pomelo.

Hipoglucemiantes orales

No se han observado casos de interacción con hipoglucemiantes orales.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos de la exposición de este medicamento en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales con manidipino referentes al desarrollo fetal son insuficientes (ver sección 5.3). Debido a que se ha observado que otros compuestos de la familia de las dihidropiridinas son teratogénicos en animales y debido a que se desconoce el riesgo potencial en humanos, por razones de seguridad manidipino no debe ser administrado durante el embarazo.

Lactancia

Manidipino y sus metabolitos se excretan en grandes cantidades en la leche de ratas. Se desconoce si manidipino se excreta en la leche materna en humanos.

El uso de manidipino debe evitarse durante la lactancia. En caso de que fuera necesaria la administración de manidipino, se interrumpirá la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Como la disminución de la tensión arterial puede provocar mareos, los pacientes deben ser avisados de que tengan precaución al conducir y en el manejo de maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$) son: palpitaciones, sofocos, edema, cefalea, vértigo y mareos. Estas reacciones se atribuyen a las propiedades vasodilatadoras de manidipino.

Son dependientes de la dosis y suelen desaparecer espontáneamente a lo largo del tratamiento.

Durante el tratamiento con manidipino y otras dihidropiridinas se han observado diversos efectos

adversos, con las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes	$\geq 1/10$
Frecuentes	$\geq 1/1.00$ a $<1/10$
Poco frecuentes	$\geq 1/1.000$ a $<1/100$
Raras	$\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$
Muy raras	$<1/10.000$
No conocidas	No puede estimarse a partir de los datos disponibles

Trastornos del sistema nervioso

- Frecuentes: dolor de cabeza, mareo y vértigo
- Poco frecuentes: parestesia
- Raras: somnolencia

Trastornos cardíacos

- Frecuentes: palpitaciones
- Poco frecuentes: taquicardia
- Raras: dolor en el pecho, angina de pecho
- Muy raras: infarto de miocardio, y en casos aislados, pacientes con angina de pecho preexistente pueden experimentar un aumento en la frecuencia, duración o gravedad de estos ataques.

Trastornos vasculares

- Frecuentes: sofocos
- Poco frecuentes: hipotensión
- Raras: hipertensión

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

- Poco frecuentes: disnea

Trastornos gastrointestinales

- Poco frecuentes: náuseas, vómitos, estreñimiento, sequedad de boca, alteraciones gastrointestinales
- Raras: gastralgia, dolor abdominal, diarrea, anorexia
- Muy raras: gingivitis e hiperplasia gingival que requieren una cuidadosa atención dental, que a menudo desaparecen con la retirada del fármaco.

Trastornos hepatobiliares

- Raras: ictericia

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos

- Poco frecuentes: rash, eczema
- Raras: eritema, prurito
- No conocida: eritema multiforme, dermatitis exfoliativa

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

- No conocida: mialgia

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

- No conocida: ginecomastia

Trastornos generales y en el lugar de la administración

- Frecuentes: edema
- Poco frecuentes: astenia
- Raras: irritabilidad

Exploraciones complementarias

- Poco frecuentes: incrementos reversibles en ALT, AST, LDH, gamma-GT, fosfatasa alcalina, BUN y creatinina sérica
- Raras: incremento de bilirrubina en sangre

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No se conocen casos de sobredosis. Al igual que sucede con otras dihidropiridinas, se prevé que una sobredosis provocaría vasodilatación periférica excesiva acompañada de hipotensión grave y taquicardia refleja.

En este caso, debe instaurarse rápidamente tratamiento sintomático y de soporte de la función cardiovascular. Debido a la larga duración del efecto farmacológico de manidipino, la función cardiovascular debe monitorizarse durante al menos 24 horas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Bloqueantes de canales de calcio selectivos, con acción preferentemente vascular.

Código ATC: C08CA11

Manidipino es una dihidropiridina bloqueante del canal de calcio con actividad antihipertensiva y con actividades farmacodinámicas beneficiosas sobre la función renal.

La principal característica de manidipino es su larga duración de acción, demostrada *in-vitro* e *in-vivo*, debido tanto a sus propiedades farmacocinéticas como a su elevada afinidad por el lugar de unión del receptor.

En muchos modelos experimentales de hipertensión, manidipino mostró ser más eficiente y con una actividad más prolongada que nicardipino y nifedipino.

Además, manidipino mostró poseer una selectividad vascular especialmente manifiesta sobre la zona renal, con aumento del flujo sanguíneo renal, reducción en la resistencia vascular de las arteriolas glomerulares aferentes y eferentes, y conduciendo consecuentemente a una disminución de la presión intraglomerular.

Esta característica se complementa con sus propiedades diuréticas, debido a la inhibición de la reabsorción de agua y sodio a nivel tubular. En ensayos experimentales de patología, manidipino lleva a cabo, a dosis antihipertensivas solamente moderadas, un efecto protector sobre el desarrollo de daño glomerular originado por la hipertensión. Estudios *in-vitro* mostraron que concentraciones terapéuticas de manidipino pueden inhibir eficazmente las respuestas proliferativas celulares frente a mitógenos (PDGF, entotelina-1) que pueden representar la base fisiopatológica para el daño renal y vascular en pacientes hipertensos.

En pacientes hipertensos, después de una única dosis al día, la tensión arterial se mantuvo reducida de una manera clínicamente significativa a lo largo de 24 horas.

El descenso de la presión arterial ocasionado por la disminución de las resistencias periféricas totales no

induce un aumento clínicamente significativo de la frecuencia y del gasto cardíaco, tanto en el tratamiento de corta duración como en el de larga duración.

No se ha observado que manidipino afecte al metabolismo de la glucosa ni al perfil lipídico en pacientes diabéticos hipertensos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre las 2 y las 3,5 horas. Manidipino sufre efecto de primer paso.

La absorción de manidipino aumenta en presencia de comida en el tracto gastrointestinal.

Distribución y biotransformación

La unión a proteínas plasmáticas es del 99%. El producto se distribuye ampliamente por los tejidos y se metaboliza extensamente, principalmente a nivel hepático.

Eliminación

La eliminación se realiza principalmente a través de las heces (63%) y, en menor proporción, de la orina (31%).

Después de administraciones repetidas, no se produce acumulación.

La farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal no sufre ninguna modificación.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los resultados de los estudios de toxicidad a dosis repetidas han mostrado sólo manifestaciones tóxicas que se atribuyeron a la exacerbación de los efectos farmacológicos.

El perfil toxicológico de manidipino sobre la reproducción no ha sido suficientemente evaluado en los estudios con animales, si bien los estudios realizados no sugieren un riesgo incrementado de los efectos teratogénicos. En estudios de reproducción peri/postnatal en ratas, se observaron los siguientes efectos adversos a dosis elevadas: aumento de la duración del embarazo, distocia, aumento de muerte fetal, mortalidad neonatal.

Los estudios preclínicos no revelaron efectos nocivos para los humanos en términos de mutagenicidad, carcinogenicidad, antigenicidad o efectos adversos sobre la fertilidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución
Hidroxipropilcelulosa
Estearato de Magnesio
Riboflavina

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

36 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC/PVDC sellados con Al/PVDC

Envases de 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 112 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.

C/ Anabel Segura 11, Edificio Albatros B 1ª Planta

Alcobendas 28108 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Manidipino ratiopharm 10 mg comprimidos EFG, nº registro: 72351

Manidipino ratiopharm 20 mg comprimidos EFG, nº registro: 72352

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Febrero de 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2022