

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Manidipino Mylan 10 mg comprimidos EFG
Manidipino Mylan 20 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Manidipino dihidrocloruro 10 mg.

Excipientes con efecto conocido:
Cada comprimido contiene 66,40 mg de lactosa monohidrato.

Manidipino dihidrocloruro 20 mg.

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

Comprimido.

Los comprimidos de 10 mg son redondos, convexos, de color amarillo y con una ranura divisoria en el medio.

Los comprimidos de 20 mg son ovalados, convexos, de color amarillo y con una ranura divisoria en el medio.

La ranura sirve para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis 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, se recomienda aumentar la dosificación a la dosis habitual de mantenimiento de 20 mg una vez al día.

Personas edad avanzada

Debido a la dilación que sufren los procesos metabólicos en personas ancianas, la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. Esta dosificación es suficiente para la mayoría de pacientes ancianos.

Deberán sopesarse los potenciales beneficios frente a los posibles riesgos a la hora de aumentar cualquier dosificación de manera individualizada.

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes con problemas hepáticos

Debido a la amplia metabolización hepática de manidipino, la dosis administrada a pacientes con insuficiencia hepática leve no deberá superar los 10 mg una vez al día (ver sección 4.3).

Población pediátrica

Manidipino está contraindicado en niños (ver sección 4.3)

Forma de administración

Uso oral.

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

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Manidipino se administrará con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada, ya que el efecto antihipertensivo puede verse incrementado (ver sección 4.2).

En pacientes ancianos, se requiere una reducción de la dosis debido al enlentecimiento de los procesos metabólicos que suelen aparecer en este grupo de pacientes (ver sección 4.2).

Manidipino debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción ventricular izquierda, pacientes que sufran de obstrucción de salida del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardiaca derecha aislada o síndrome de disfunción sinusal (sin marcapasos).

Al no contar con resultados de estudios en pacientes con enfermedad coronaria estable, se deberá proceder con precaución con este tipo de pacientes, ya que existe la posibilidad de que se produzca un aumento del riesgo coronario (ver sección 4.8).

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios *in vitro* muestran que el potencial de manidipino para inhibir el citocromo P450 no es clínicamente significativo.

Como con otros bloqueadores de los canales de calcio de dihidropiridinas, es probable que el metabolismo de manidipino sea catalizado por el citocromo P450 3A4. En ausencia de estudios de interacción *in vivo*

que evalúan los efectos de los inhibidores de CYP3A4 o inductores en la farmacocinética de manidipino, no deberá administrarse manidipino de manera concomitante con otros fármacos que inhiban la enzima CYP3A4, como inhibidores de la proteasa, cimetidina, ketoconazol, itraconazol, eritromicina y claritromicina o bien con fármacos inductores de CYP 3A4, como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o rifampicina y se deberá ajustar la posología de manidipino si fuera necesario. Se debe tener precaución cuando se co-administre manidipino con otros sustratos del CYP3A4, tales como terfenadina, astemizol, quinidina y fármacos antiarrítmicos clase III como la amiodarona.

Otros fármacos antihipertensivos

El efecto antihipertensivo de manidipino puede verse incrementado por el uso concomitante de diuréticos, beta-bloqueantes y, en general otros fármacos antihipertensivos.

Digoxina

La administración concomitante de un bloqueante de los canales de calcio y digoxina puede conducir a un aumento de las concentraciones de glucósido.

Alcohol

Como sucede con todos los antihipertensivos vasodilatadores, debe tenerse precaución al ingerir alcohol de forma simultánea, ya que éste puede incrementar el efecto de los fármacos.

Zumo de pomelo

El zumo de pomelo parece que inhibe significativamente el metabolismo de las dihidropiridinas, produciéndose el consecuente aumento de su biodisponibilidad sistémica y de su efecto hipotensor. Por tanto, Manidipino Mylan no debe administrarse simultáneamente con zumo de pomelo.

Hipoglucémicos orales

No se ha observado interacción con fármacos hipoglucémicos orales.

Amifostina

Aumento del riesgo del efecto antihipertensivo.

Antidepresivos tricíclicos/ antipsicóticos

Aumento del efecto antihipertensivo y aumento del riesgo de hipotensión ortostática.

Baclofeno

Potenciación del efecto antihipertensivo. Se debe monitorizar la presión sanguínea, la función renal, y se deberá ajustar la dosis del antihipertensivo si fuera necesario.

Corticosteroides, tetracosactida

Reducción del efecto antihipertensivo (retención de sal y líquido debido a los corticosteroides).

Alfa-bloqueantes (prazosina, alfuzosina, doxazosina, tamsulosina, terazosina)

Aumento del efecto antihipertensivo y aumento del riesgo de hipotensión ortostática.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de este medicamento por mujeres embarazadas. Los resultados provenientes de estudios realizados con manidipino en animales referentes al desarrollo embrio-fetal no son suficientes (ver sección 5.3). Al observar que otros compuestos de la familia de las dihidropiridinas son

teratogénicos en especies animales y al desconocerse el riesgo potencial en humanos, 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 humana.

Por lo tanto, debe evitarse el uso de manidipino durante la lactancia. En caso de que el tratamiento con manidipino fuera necesario, deberá interrumpirse la lactancia.

Fertilidad

Se ha informado de alteraciones bioquímicas reversibles en las cabezas de los espermatozoides que pueden dificultar la fecundación en algunos pacientes tratados con bloqueadores del canal del calcio.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Como la disminución de la presión puede provocar mareos, los pacientes deberán tener precaución al conducir y en el manejo de maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Se ha observado cierto número de reacciones adversas durante el tratamiento con manidipino y otras dihidropiridinas, con las siguientes frecuencias:

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

Las reacciones adversas frecuentes dependen de la dosis y suelen desaparecer posteriormente durante el tratamiento.

Trastornos del sistema nervioso

- *Frecuentes*: dolor de cabeza, mareos y vértigo
- *Poco frecuentes*: parestesia
- *Raras*: somnolencia
- *Frecuencia no conocida*: síndrome extrapiramidal se ha comunicado con algunos inhibidores de calcio

Trastornos cardiacos

- *Frecuentes*: palpitaciones,
- *Poco frecuentes*: taquicardia
- *Raras*: dolor pericardial, angina de pecho
- *Muy raras*: infarto de miocardio y pacientes con angina de pecho pre-existente pueden experimentar un aumento en la frecuencia, la duración y la 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, trastornos digestivos
- *Raras*: dolor estomacal, dolor abdominal, diarrea y anorexia.
- *Muy raras*: gingivitis e hiperplasia gingival, que a menudo desaparecen con la retirada del fármaco y requieren una cuidadosa atención dental.

Trastornos hepatobiliares

- *Raras*: ictericia

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos

- *Poco frecuentes*: sarpullidos, eczema
- *Raras*: eritema, prurito
- *Frecuencia no conocida*: eritema multiforme. eritrodermia

Trastornos musculoesquelicos y del tejido conectivo:

- *Frecuencia no conocida*: mialgia

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

- *Frecuencia no conocida*: ginecomastia

Trastornos generales y en el lugar de la administración

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

Exploraciones complementarias

- *Poco frecuentes*: Aumentos reversibles en sangre de ALT, AST, LDH, gamma-GT, fosfatasa alcalina, nitrógeno de urea (BUN) y creatinina sérica.
- *Raras*: aumento de la bilirrubina

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 sobredosificación provoque vasodilatación periférica excesiva acompañada de hipotensión marcada y taquicardia refleja.

En este caso, debe instaurarse un tratamiento sintomático sin demora y medidas 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: bloqueadores del canal de calcio selectivos, principalmente con efectos vasculares, derivados de dihidropiridina.

Código ATC: C08CA11

Mecanismo de acción y efecto de la farmacodinámica

Manidipino es una dihidropiridina bloqueadora del canal de calcio con actividad antihipertensiva y con acción farmacodinámica beneficiosa sobre la función renal.

La característica principal de manidipino es su larga duración de acción, demostrada *in-vitro* e *in-vivo*, y atribuible tanto a sus propiedades farmacocinéticas como a su elevada afinidad con el lugar de unión del receptor. En numerosos modelos experimentales de hipertensión, se ha demostrado que manidipino es más eficaz y con una actividad más prolongada que nicardipino y nifedipino.

Además, manidipino presentó 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 la consecuente 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 ejerció, sólo a dosis antihipertensivas 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 vasculares (PDGF, entotelina-1) que pueden representar la base fisiopatológica para el daño renal y vascular en individuos hipertensos.

Eficacia clínica y seguridad

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

Este descenso de la presión arterial ocasionado por la disminución de la resistencia periférica total no conduce a un aumento clínicamente significativo de la frecuencia y del gasto cardíacos, tanto en el tratamiento de corta 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 metabólico.

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

Distribución

El medicamento se distribuye ampliamente por los tejidos. La unión a proteínas plasmáticas es del 99%.

Biotransformación

El primer paso de la metabolización es extensamente, principalmente a nivel hepático.

Eliminación

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

Después de administraciones repetidas, no se produce acumulación.

Insuficiencia renal

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

Hidroxipropilcelulosa

Estearato de magnesio

Riboflavina

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere precauciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PVDC sellado con Al/PVDC.

10 y 20 mg: 14, 28, 30,56, 84, 90, 98, 112 comprimidos

Puede que no todos los tamaños de envase estén comercializados.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Manidipino Mylan 10 mg comprimidos EFG, N° Reg: 73351

Manidipino Mylan 20 mg comprimidos EFG, N° Reg: 73352

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

Fecha de la primera autorización: 27/enero/2011

Fecha de la última renovación: 17/diciembre/2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2019