

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Manidipino Combix 10 mg comprimidos EFG
Manidipino Combix 20 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Manidipino Combix 10 mg comprimidos:
Cada comprimido contiene 10 mg de manidipino dihidrocloruro.

Excipientes con efecto conocido:
Cada comprimido de 10 mg contiene 44,25 mg de lactosa monohidrato.

Manidipino Combix 20 mg comprimidos:
Cada comprimido contiene 20 mg de manidipino dihidrocloruro.

Excipientes con efecto conocido:
Cada comprimido de 20 mg contiene 88,50 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Manidipino Combix 10 mg comprimidos:
Comprimidos redondos, biconvexos, de color amarillo, ranurados en una de las caras y lisos en la otra.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

Manidipino Combix 20 mg comprimidos:
Comprimidos ovalados, biconvexos, de color amarillo, ranurados en una de las caras y lisos en la otra.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión esencial de 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.

Uso en pacientes de edad avanzada

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

ancianos; dependiendo de la respuesta individual de cada paciente, deberán sopesarse los potenciales beneficios frente a los posibles riesgos a la hora de aumentar cualquier dosificación.

Uso en pacientes con disfunción renal o hepática

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

Dado el amplio metabolismo hepático de manidipino, la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve no debe superar 10 mg una vez al día (ver sección 4.3).

Población pediátrica

Manidipino Combix está contraindicado en niños (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.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros medicamentos derivados de la dihidropiridinas, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 .
- Niños.
- Angina inestable o durante las primeras 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

En pacientes con disfunción hepática leve, se administrará con precaución, ya que puede incrementarse el efecto antihipertensivo (ver sección 4.2).

En personas ancianas se requiere una reducción de la dosis debido al enlentecimiento de los procesos metabólicos (ver sección 4.2).

Manidipino debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción 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 Combix no debería administrarse con fármacos inhibidores de CYP 3A4, como antiproteasas, cimetidina, ketoconazol, itraconazol, eritromicina o claritromicina, o con fármacos inductores de CYP 3A4, como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o rifampicina (ver también apartado 4.5). Asimismo, deberá tenerse precaución cuando se administre manidipino concomitantemente con otros sustratos de CYP 3A4, como terfenadina, astemizol, quinidina o fármacos antiarrítmicos de la clase III, como amiodarona (ver también sección 4.5).

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a 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

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

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 bloqueadoras del canal del calcio, es probable que el metabolismo de manidipino sea catalizado por el citocromo P450 3A4. No se poseen estudios de interacción *in vivo* sobre el efecto de los fármacos que inhiben o inducen el enzima CYP 3A4 sobre la farmacocinética de manidipino, por lo que Manidipino Combix 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, como fenitoína, carbamacepina, fenobarbital y rifampicina (ver también sección 4.4). Deberá tenerse precaución cuando se administra Manidipino Combix 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.

Alcohol: igual que sucede con todos los agentes antihipertensivos vasodilatadores, debe tenerse precaución cuando se tome alcohol simultáneamente, ya que puede potenciar el efecto de aquéllos.

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.

No se han observado fenómenos de interacción con fármacos hipoglucémicos orales.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos de la utilización 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 dihidropiridinas son teratogénicos en animales y se desconoce el riesgo potencial en humanos, por razones de seguridad hidrocloreuro de 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 sea necesario el tratamiento con manidipino se interrumpirá la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Como la disminución de la presión puede provocar mareos, los pacientes deben tener precaución al conducir y al utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$ - $< 10\%$) 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 Combix y otras dihidropiridinas se han observado diversos efectos adversos, con las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes $\geq 1/10$

Frecuentes $\geq 1/100$ y $< 1/10$

Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ y $< 1/100$

Raras $\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$

Muy raras $< 1/10.000$

Desconocida No se puede estimar con los datos disponibles.

| Clasificación por órganos y Sistemas | Reacción adversa | Frecuencia |
|---|---|----------------|
| Trastornos del sistema nervioso | Vértigo, mareos, cefalea | Frecuente |
| | Parestesia | Poco frecuente |
| | Somnolencia | Rara |
| Trastornos cardíacos | Palpitaciones | Frecuente |
| | Taquicardia | Poco frecuente |
| | Dolor precordial, angina de pecho | Rara |
| | Infarto de miocardio | Muy rara |
| | Pacientes con angina de pecho preexistente pueden experimentar un aumento en la frecuencia, duración o gravedad de estos ataques | Muy rara |
| Trastornos vasculares | Sofocos | Frecuente |
| | Hipotensión | Poco frecuente |
| | Hipertensión | Rara |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Disnea | Poco frecuente |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas, vómitos, constipación, sequedad de boca, alteraciones gastrointestinales | Poco frecuente |
| | Gastralgia, dolor abdominal, diarrea, anorexia | Rara |
| | Gingivitis e hiperplasia gingival que requieren una cuidadosa atención dental, que a menudo desaparecen con la retirada del fármaco | Muy rara |
| Trastornos hepatobiliares | Ictericia | Rara |
| Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos | Exantema, eccema | Poco frecuente |
| | Eritema, prurito | Rara |
| | Eritema multiforme, dermatitis exfoliativa | Desconocida |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de | Edema | Frecuente |
| | Astenia | Poco frecuente |

| | | |
|---|--|------------------------|
| administración | Irritabilidad | Rara |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo. | Mialgia | Frecuencia no conocida |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama. | Ginecomastia | Frecuencia no conocida |
| Exploraciones complementarias | Los siguientes incrementos reversibles han sido observados: incremento de alanina aminotransferasa, incremento de aspartato aminotransferasa, incremento de lactato deshidrogenasa en sangre, incremento de gamma-glutamyl transferasa, incremento de fosfatasa alcalina en sangre, incremento de nitrógeno uréico en sangre e incremento de creatinina en sangre. | Poco frecuente |
| | Incremento de bilirrubina en sangre | Rara |

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>

Población pediátrica

-

4.9. Sobredosis

No se han notificado 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 rápidamente tratamiento sintomático y de soporte de la función cardiovascular. Debido al efecto farmacológico prolongado de manidipino, la función cardiovascular de los pacientes que hayan tomado una sobredosis 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 bloqueadora 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, manifestada *in vitro* e *in vivo*, y atribuible tanto a sus características farmacocinéticas como a su elevada afinidad por el lugar de unión del

receptor. En muchos modelos experimentales de hipertensión, manidipino mostró ser más potente 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 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 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 mesangiales (PDGF, entotelina-1) que pueden representar la base fisiopatológica para el inicio de daño renal y vascular en individuos hipertensos.

En pacientes hipertensos, después de una única dosis al día, la presión 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 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

Después de la administración oral de manidipino, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre las 2 y las 3,5 horas. Manidipino sufre efecto de primer paso. La unión a proteínas plasmáticas es del 99%. El producto se distribuye ampliamente por los tejidos y se metaboliza extensamente, principalmente a nivel hepático.

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 apreciable.

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

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 mortinatos, 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 (E463)
Estearato de magnesio (E470b)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de OPA/AL/PVC/Al.

Envases de 28 comprimidos.

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

Laboratorios Combix, S.L.U.
C/ Badajoz 2, Edificio 2
28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Manidipino Combix 10 mg comprimidos EFG, N° reg.: 77.258
Manidipino Combix 20 mg comprimidos EFG, N° reg.: 77.260

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

Marzo 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2019