

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ARTEDIL 10 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

ARTEDIL 10 mg comprimidos

Cada comprimido contiene: Manidipino hidrocloreto, 10 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

Excipiente(s) con efecto conocido

Excipientes con efecto conocido: 119,61 mg de lactosa monohidrato/comprimido.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

Artedil 10 mg comprimidos: comprimidos ranurados redondos de color amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión arterial esencial leve a moderada.

4.2. Posología y forma de administración

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.

Ancianos

Teniendo en cuenta el enlentecimiento de 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; 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.

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 disfunción hepática moderada no deben superar los 10 mg una vez al día (ver sección 4.3 Contraindicaciones).

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

Población pediátrica

Artedil está contraindicado en edad pediátrica (ver sección 4.3).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo manidipino, a otras dihidropiridinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

- Niños.

- 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 moderada, se administrará con precaución, ya que puede incrementarse el efecto antihipertensivo (ver sección 4.2 “Posología y forma de administración”).

En personas ancianas 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 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 “Reacciones adversas”).

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, Artedil 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).

Este medicamento contiene lactosa. 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

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 inhibidor 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 ARTEDIL 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, carbamazepina, fenobarbital y rifampicina (ver también sección 4.4). Deberá tenerse precaución cuando se administra ARTEDIL 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 exposición de este medicamento en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales con manidipino referentes al desarrollo embrio-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, por lo que hidrocloreuro de manidipino debe evitarse durante la lactancia. En caso de que fuera necesaria la administración de hidrocloreuro de 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 en el manejo de maquinaria.

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 Artedil 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	$< 1/10.000$
No conocida	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	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	No conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Ginecomastia	No conocida
Trastornos generales	Edema	Frecuente
	Astenia	Poco frecuente
	Irritabilidad	Rara
Exploraciones complementarias	Los siguientes incrementos reversibles han sido observados: incremento de alanina aminotransferasa, incremento	Poco frecuente

	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.	
	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 nacional de notificación incluido en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

No existe experiencia de sobredosificación con ARTEDIL. 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 a la larga duración del efecto farmacológico de manidipino, la función cardiovascular de los pacientes que hayan tomado una sobredosificación debe monitorizarse durante al menos 24 horas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo terapéutico: 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 hidrocloreuro 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 poco sustituida (L-HPC-31)
Hidroxipropilcelulosa (HPC-L)
Estearato de magnesio
Riboflavina (E-101).

6.2. Incompatibilidades

No aplicable

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar el blister en su envase exterior para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC/PVDC sellado con Al/PVDC.

ARTEDIL 10 mg comprimidos: envases con 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 y 112 comprimidos de 10 mg

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CHIESI ESPAÑA, S.A.U.

Plaça d'Europa, 41-43, Planta 10

08908 L'Hospitalet de Llobregat

Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ARTEDIL 10 mg comprimidos: nº registro 64.634

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

ARTEDIL 10 mg comprimidos:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2019