

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Manidipino Stada 10 mg comprimidos EFG
Manidipino Stada 20 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Manidipino dihidrocloruro 10 mg
Excipientes con efecto conocido: lactosa monohidrato 66,40 mg

Manidipino dihidrocloruro 20 mg
Excipientes con efecto conocido: lactosa monohidrato 132,80 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver apartado 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

Los comprimidos de 10 mg son redondos, convexos, de color amarillo y ranurados.
Los comprimidos de 20 mg son ovalados, convexos, de color amarillo y ranurados.

La ranura solo sirve 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

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 de edad avanzada la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. Esta dosificación es suficiente para la mayoría de pacientes de edad avanzada.

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

Dada la amplia metabolización hepática de manidipino, la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve no debe superar 10 mg una vez al día (ver apartado 4.3 “Contraindicaciones”)

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

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

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo manidipino, a otras dihidropiridinas, o a cualquier excipiente del medicamento.
- 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 apartado 4.2 “Posología y forma de administración”).

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

Diálisis peritoneal

Manidipino se ha asociado con el desarrollo de efluente peritoneal turbio en pacientes con diálisis peritoneal. La turbidez se debe a un aumento de la concentración de triglicéridos en el efluente peritoneal y tiende a desaparecer tras la interrupción del tratamiento con manidipino. Esta es una asociación importante para reconocer como efluente peritoneal turbio que puede confundirse con peritonitis infecciosa con la consiguiente hospitalización innecesaria y administración empírica de antibióticos.

Manidipino debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción ventricular izquierda, en pacientes que sufren de obstrucción de salida del ventrículo izquierdo, en pacientes con insuficiencia cardiaca derecha aislada y en pacientes con síndrome de disfunción sinusal (sin 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 apartado 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, este medicamento 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).

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. Al igual que sucede con otras dihidropiridinas bloqueantes de canales de 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 este medicamento 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 concomitantemente con otros substratos de la enzima CYP3A4, como terfenadina, astemizol, quinidina o fármacos antiarrítmicos de la clase III como amiodarona (ver también sección 4.4).

Digoxina

La administración simultánea de bloqueadores del canal del calcio con digoxina puede producir un aumento de los niveles de glucósido.

Alcohol

Como sucede con todos los agentes antihipertensivos vasodilatadores, se requiere cautela cuando se tome alcohol simultáneamente, ya que puede potenciar el efecto de aquellos.

Zumo de pomelo

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

Hipoglucémicos orales

No se han observado interacciones con agentes hipoglucémicos orales.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe experiencia clínica sobre el uso de este medicamento en el embarazo. Los estudios realizados en animales no aportan información suficiente sobre el desarrollo fetal (ver apartado 5.3 “Datos preclínicos sobre seguridad”). Ya que se ha observado que otros compuestos del grupo de las dihidropiridinas causan efectos teratogénicos en algunas especies de animales, y desconociendo el riesgo clínico 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 materna en humanos.

El uso de manidipino debe evitarse durante la lactancia. En caso de que fuera necesario el tratamiento con manidipino, se interrumpirá la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ya que durante el tratamiento pueden aparecer mareos, debido a una reducción de la presión sanguínea, 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 manidipino y otras dihidropiridinas se han observado algunas reacciones adversas, agrupadas según las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes	≥1/10
Frecuentes	≥1/100, <1/10
Poco frecuentes	≥1/1.000, <1/100
Raras	≥1/10.000, <1/1.000
Muy raras	<1/10.000, incluyendo los casos aislados
No conocida	La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Trastornos cardíacos

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

Trastornos del sistema nervioso

- Frecuentes: cefalea, mareos, vértigo
- Poco frecuentes: parestesia
- Raras: somnolencia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- 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 generalmente desaparecen con la retirada del fármaco y requieren una meticulosa atención dental.
- No conocida: efluente peritoneal turbio

Trastornos hepatobiliares

- Raras: ictericia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Poco frecuentes: erupción cutánea, eccema
- 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 vasculares

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

Exploraciones complementarias

- Poco frecuentes: aumentos reversibles de 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 nacional de notificación incluido en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano Website: www.notificaram.es.

4.9. Sobre dosis

No existe experiencia de sobre dosis. Como ocurre con otras dihidropiridinas, se prevé que una sobre dosis provoque vasodilatación periférica excesiva acompañada de hipotensión marcada y taquicardia refleja. En este caso debe instaurarse rápidamente un tratamiento sintomático y de soporte de la función cardiovascular. Dada la duración prolongada de los efectos farmacológicos de manidipino, la función cardiovascular debe monitorizarse al menos durante 24 horas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: bloqueantes selectivos de canales de calcio 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 propiedades farmacocinéticas como a su elevada afinidad por el lugar de unión del receptor. En muchos modelos experimentales de hipertensión, manidipino ha demostrado 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, endotelina-1), que pueden representar la base fisiopatológica para el inicio del 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 cardiaco tanto en el tratamiento de corto como en el de largo plazo.

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 estudios de toxicidad a dosis repetidas han mostrado solo 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 y 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

Esterato de magnesio

Riboflavina (E-101)

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

36 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/PVDC sellado con Al/PVDC.

10 y 20 mg: 28, 30 y 90 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Laboratorio STADA, S.L.
Frederic Mompou, 5
08960 Sant Just Desvern (Barcelona)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Manidipino Stada 10 mg comprimidos EFG, N.Reg.: 73.310

Manidipino Stada 20 mg comprimidos EFG, N.Reg.: 73.311

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

Febrero 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2024