

INFORME DE EVALUACIÓN
COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

Principio activo:	MANIDIPINO
Nombre Comercial y presentaciones:	ARTEDIL® (Laboratorios Chiesi España) 10 mg 28 comprimidos (16,08 €) 20 mg 28 comprimidos (25,74 €)
Condiciones de dispensación:	Con receta médica.
Procedimiento de autorización:	Reconocimiento mutuo
Fecha evaluación:	Noviembre 2003
Fecha de comercialización:	Abril 2003

INDICACIONES APROBADAS (1)

Tratamiento de hipertensión arterial esencial leve a moderada.

CONTRAINDICACIONES (1)

Su uso está **contraindicado** en:

- 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.
- Insuficiencia hepática de moderada a severa.
- Administración simultánea de inhibidores o inductores del enzima citocromo P450.
- Hipersensibilidad a dihidropiridinas.

MECANISMO DE ACCIÓN

Manidipino (MA) es un antagonista del calcio. Pertenece al grupo de las dihidropiridinas estando específicamente relacionado con nimodipino, nitrendipino, nicardipino y, especialmente, con lercanidipino. Al igual que los restantes agentes de su grupo actúa reduciendo la presión sanguínea al causar una vasodilatación sistémica que es consecuencia de la inhibición de los canales del calcio de las células de la musculatura lisa (1,2). Estudios in vitro sugieren la existencia de una alta selectividad de MA por el lecho vascular, especialmente sobre la zona renal, mostrando menos efectos inotrópicos negativos que otros agentes, como nisoldipino, nicardipino, nifedipino, verapamilo y diltiazem (3). La administración de dosis de 10-30 mg/día no se ha asociado a variaciones significativas de la frecuencia cardiaca, siendo sus efectos a este nivel comparables con los de amlodipino o lacidipino (3,4); si bien sí se han observado incrementos de la misma con dosis de 40 mg/día (3).

FARMACOCINÉTICA

Tras su absorción oral, que aumenta en presencia de los alimentos, MA se une en elevada proporción a las proteínas plasmáticas (99%). Experimenta un extenso metabolismo hepático de primer paso, siendo en su mayor parte eliminado por medio de las heces (63%), y el resto a través de la orina en forma de metabolitos. Su semivida de eliminación es de 5-8 horas (1,3,5).

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (1)

La dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día, siendo la habitual de mantenimiento de 24 mg/día. Los comprimidos deben tomarse por la mañana después del desayuno, tragándose sin masticar junto con un poco de líquido.

EFICACIA CLÍNICA

En los estudios clínicos aleatorizados realizados frente a placebo en pacientes con hipertensión leve-moderada muestran que el tratamiento con MA (10-20 mg/día) durante periodos comprendidos entre 4 y 48 semanas, redujo de forma significativa tanto la presión sistólica como la diastólica en comparación con el placebo (4,6,7,8); reduciendo asimismo de forma significativa frente a placebo la presión sanguínea durante 24 h en pacientes con hipertensión leve-moderada (8) y pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión (3,7, 9). El efecto hipotensor de MA parece similar al de otros agentes de su grupo con los que se ha comparado, como amlodipino, felodipino, lacidipino, nicardipino o nifedipino (3,4,6); o IECA, como enalapril (7). Algunos estudios no comparativos en un número reducido de pacientes con hipertensión moderada, muestran que su eficacia se mantendría durante periodos de hasta un año sin que se desarrolle tolerancia (3,9). Se dispone

de algunos estudios, en escaso número de pacientes que muestran, junto al efecto hipotensor de MA, ciertos efectos sobre la función renal: disminución de las resistencias vasculares y del flujo sanguíneo renal e incremento del índice de filtración glomerular (10). Adicionalmente, en algunos estudios con MA en pacientes hipertensos se observaron reducciones significativas en la excreción urinaria de albúmina (3); si bien, este hecho no ha sido corroborado en otros estudios realizados en pacientes con hipertensión y DM tipo 2 (9).

SEGURIDAD

En los estudios clínicos realizados el tratamiento con MA resultó bien tolerado, estando la mayor parte de los efectos adversos descritos relacionados con su efecto vasodilatador (3,5); entre los asociados con mayor frecuencia a su uso se encuentran la aparición de edema maleolar, cefalea, palpitaciones, enrojecimiento, discinesia, erupciones cutáneas y fatiga (3,5). También se han descrito cuadros de parkinsonismo asociados a la administración de MA (5,11). Como sucede con otras dihidropiridinas, es probable que en el metabolismo de MA intervenga el citocromo P450, lo que podría dar lugar a interacciones con fármacos que inhiben o inducen el enzima CYP3A4 (1,5).

Advertencias y precauciones (1)

- Debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción ventricular izquierda; que sufran de obstrucción de salida del ventrículo izquierdo; con insuficiencia cardiaca derecha aislada; con síndrome de disfunción sinusal (en caso de que no esté implantado un marcapasos) o con enfermedad coronaria estable.
- Precaución al conducir y en el manejo de maquinaria.

Utilización en situaciones especiales (1)

- Disfunción renal leve a moderada: precaución al aumentar la dosis de 10 a 20 mg una vez al día.
- Disfunción hepática moderada (grado 6-7 de Pugh y grado B de Child): no se deben superar los 10 mg/ día.
- Ancianos: la dosis recomendada es de 10 mg/ día.
- Embarazo: no existe experiencia clínica; no debe administrarse, a menos que sea estrictamente necesario.
- Lactancia: se excreta por la leche materna; debe evitarse su uso durante la lactancia.

Interacciones (1)

- Es probable que en el metabolismo de MA intervenga el citocromo P450, lo que podría dar lugar a interacciones con fármacos que inhiben o inducen el enzima CYP3A4 (2,5). Está contraindicado con inhibidores (antiproteasas, cimetidina, ketoconazol, itraconazol, eritromicina y claritromicina), así como con inductores del citocromo P450 (fenitoína, carbamacepina, fenobarbital y rifampicina).
- Digoxina: puede producirse un aumento de los niveles de digoxina.
- Alcohol: puede potenciar el efecto vasodilatador de MA.
- Zumo de pomelo: posible aumento del efecto hipotensor de dihidropiridinas.

CONCLUSIÓN

Manidipino es el duodécimo antagonista del calcio perteneciente al grupo de las dihidropiridinas, comercializado para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial leve a moderada. Una de sus características es su larga duración de acción, lo que permite la administración única diaria, al igual que otras dihidropiridinas.

En los estudios clínicos aleatorizados realizados, de limitada duración y escaso número de pacientes, el tratamiento con manidipino a dosis de 10-20 mg/día, redujo de forma significativa tanto la presión sistólica como la diastólica. Su efecto hipotensor parece similar al de otros antagonistas del calcio con los que se ha comparado, como amlodipino, felodipino, lacidipino, nicardipino o nifedipino.

La administración de dosis de 10-30 mg/día no se ha asociado a variaciones significativas de la frecuencia cardiaca; si bien, sí se han observado incrementos de la misma con dosis de 40 mg/día.

En los estudios clínicos realizados el tratamiento con manidipino resultó bien tolerado, estando la mayor parte de los efectos adversos descritos relacionados con su efecto vasodilatador.

Los estudios disponibles muestran la eficacia del tratamiento con manidipino a corto plazo en cuanto a reducir la presión sanguínea de los pacientes hipertensos; si bien, parecen insuficientes para establecer su capacidad para prevenir las complicaciones asociadas a la HTA. Por todo ello, la introducción en terapéutica de manidipino no aporta mejoras significativas con respecto a otras dihidropiridinas que han demostrado beneficios en ensayos clínicos aleatorizados con resultados de morbimortalidad (amlodipino, felodipino, nifedipino retard y GITS y nitrendipino).

Lugar en terapéutica:

Los estudios disponibles sobre MA, especialmente los comparativos frente a otros antihipertensivos, muestran una eficacia antihipertensiva similar en cuanto a reducir la presión sanguínea de los pacientes, sin efectos significativos sobre

la frecuencia cardíaca. Sin embargo, son insuficientes para establecer su capacidad para prevenir las complicaciones asociadas a la HTA, dadas las limitaciones en cuanto al número de pacientes y la utilización de marcadores subrogados como criterios de evaluación, en lugar de variables clínicas relevantes.

Por todo ello, la introducción en terapéutica de MA no aporta mejoras significativas con respecto a otras dihidropiridinas que han demostrado beneficios en ensayos clínicos aleatorizados con resultados de morbimortalidad (amlodipino, felodipino, nifedipino retard y GITS y nitrendipino).

Fármaco comparador:

Otras dihidropiridinas: amlodipino, felodipino, nifedipino (retard y GITS), nitrendipino

FRASE RESUMEN:

CUANDO SEA NECESARIO UTILIZAR UNA DIHIDROPIRIDINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL, CONTINUAR UTILIZANDO OTRAS DIHIDROPIRIDINAS CON BENEFICIOS DEMOSTRADOS DE MORBIMORTALIDAD (amlodipino, felodipino, nifedipino retard y GITS o nitrendipino).

CALIFICACIÓN: “NO APORTA NADA NUEVO”

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña y Euskadi.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1- Ficha técnica de Artedil®. Laboratorios Chiesi.
- 2- Manidipine. In: Adis R&D Insight CD-ROM ADIS International® 2003 Nov.
- 3- Cheer SM et al. Manidipine a review of its use in hipertension. *Drugs* 2001; 61(12): 1777-99.
- 4 - Fogari R et al. Effects of different dihydropyridine calcium antagonists on plasma norepinephrine in essential hypertension. *J Hypertens* 2000; 18: 1871-5.
- 5- Nobili A et al. Manidipine (Drug Evaluations). In: Klasko RK, editor. Drugdex® System. Micromedex, Greenwood Village, Colorado.
- 6- Zanchetti A. et al. Efficacy, tolerability, and impact on quality of life of long-term treatment with manidipine or amlodipine in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38: 642-50.
- 7- Mancía G et al. Antihypertensive efficacy of manidipine and enalapril in hypertensive diabetic patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 926-31.
- 8- Fogari R et al. Effect of low-dose manidipine on ambulatory blood pressure in very elderly hypertensives. *Cardiovasc Drug Ther* 1999; 13: 243-8.
- 9- Shiba T et al. Delapril versus manidipine in hypertensive therapy to halt type-2-diabetes-mellitus-associated nephropathy. *Diab Res Clin Pract* 2000; 47: 97-104.
- 10- Takabatake T et al. Renal effects of manidipine hydrochloride. A new calcium antagonist in hypertensive patients. *Eur J clin Pharmacol* 1993; 45: 321-5.
- 11- Sawada Y et al. Relationship between structure and drug-induced parkinsonism [letter]. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 668.
- 12- BOT - Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®, 2003 septiembre.
- 13- Chobanian AV et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289(19): 2560-72.
- 14- González-Juanatey JR et al. Actualización (2003) de las guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56(5): 487-97.
- 15- Commiss- Republique Française. Commission de la Transparence. Iperpen Avis de la Commission (18 junio 2003) 10 mg, comprimé (Lab. Chiesi).

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Elena Alustiza Martínez. Pediatra; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alcorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea- Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Juan Salgado Sáez. Médico de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.