

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lacipil 2 mg comprimidos recubiertos con película
Lacipil 4 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Lacipil 2 mg
Cada comprimido recubierto con película contiene 2 mg de lacidipino.

Lacipil 4 mg
Cada comprimido recubierto con película contiene 4 mg de lacidipino.

Excipientes:
Contiene lactosa (aproximadamente 277 mg por cada comprimido de Lacipil 2 mg y 255 mg por cada comprimido de Lacipil 4 mg).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos recubiertos con película de Lacipil 2 mg son blancos, redondos y biconvexos con el número 2 marcado en una cara.

Los comprimidos recubiertos con película de Lacipil 4 mg son blancos, ovalados con una línea de fraccionamiento en ambas caras. Los comprimidos están marcados con “GS” en una cara y “3MS” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión, bien sólo o en combinación con otros agentes antihipertensivos, ej. β -bloqueantes, diuréticos e inhibidores de la ECA.

4.2 Posología y forma de administración

Adultos:

La dosis inicial recomendada es de 2 mg una vez al día. Debe tomarse a la misma hora cada día, preferiblemente por la mañana, con o sin alimentos. Tomar cada comprimido con un vaso de agua.

El tratamiento de la hipertensión deberá adaptarse a la gravedad de la enfermedad y en función de la respuesta individual.

La dosis se puede aumentar a 4 mg y si es necesario a 6 mg transcurrido un tiempo adecuado para permitir que se produzca el efecto farmacológico completo. En la práctica, esto no se debe hacer antes de 3-4 semanas, a menos que la situación clínica lo requiera.

Insuficiencia hepática:

No se requiere modificar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática media o moderada. Los datos disponibles son insuficientes para recomendar su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Insuficiencia renal:

No se requiere modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, ya que lacidipino no se excreta por los riñones.

Niños:

No hay experiencia en niños.

Ancianos:

No se requiere modificar la dosis.

4.3 Contraindicaciones

Lacidipino está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a lacidipino o a alguno de los excipientes.

Como ocurre con otras dihidropiridinas, lacidipino está contraindicado en pacientes con estenosis aórtica grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

En estudios especializados lacidipino ha demostrado no afectar la función espontánea del nódulo sinoauricular o causar conducción prolongada del nódulo auriculoventricular. Sin embargo, el potencial teórico de que un antagonista del calcio afecte las actividades de los nódulos sinoauricular y auriculoventricular deberá tenerse en cuenta y, por tanto, lacidipino deberá administrarse con cuidado a pacientes con anomalías preexistentes en los nódulos sinoauricular y auriculoventricular.

Como se ha notificado con otros antagonistas de los canales del calcio dihidropiridínicos, lacidipino deberá usarse con precaución en pacientes con prolongación congénita o probablemente adquirida del intervalo QT. Además, lacidipino se usará con precaución en pacientes tratados concomitantemente con medicamentos de los que se conoce que prolongan el intervalo QT tales como antiarrítmicos de las clases I y III, antidepresivos tricíclicos, algunos antipsicóticos, antibióticos (por ej. eritromicina) y algunos antihistamínicos (por ej. terfenadina).

Como sucede con otros antagonistas del calcio, debe utilizarse con cuidado en pacientes con reserva cardíaca escasa.

El comienzo del tratamiento con lacidipino puede ocasionar un descenso en la tensión arterial y un discreto y transitorio aumento de la frecuencia y del gasto cardíaco. Estos efectos son dosis-dependientes.

Si el aumento inicial de la frecuencia cardíaca es importante, se puede contrarrestar administrando el fármaco con un β -bloqueante.

Como con otros antagonistas del calcio dihidropiridínicos, lacidipino deberá administrarse con precaución en pacientes diagnosticados previamente de angina de pecho inestable así como en pacientes que desarrollen angina inestable durante el tratamiento.

LACIPIL deberá administrarse con precaución a pacientes que han tenido un infarto de miocardio reciente. No hay evidencia de que Lacipil sea útil para la prevención secundaria del infarto de miocardio.

No se ha establecido la eficacia y seguridad de Lacipil en el tratamiento de la hipertensión maligna.

Se deberá tener precaución en pacientes con disfunción hepática, ya que el efecto antihipertensivo puede verse incrementado.

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

La administración conjunta de lacidipino con agentes conocidos por su efecto hipotensor, incluyendo fármacos antihipertensivos tales como diuréticos, β -bloqueantes o inhibidores de la ECA, puede tener un efecto hipotensor adicional. Sin embargo, no se han identificado problemas de interacción específicos en estudios con fármacos antihipertensivos comunes (por ej. β -bloqueantes y diuréticos) o con digoxina, tolbutamida o warfarina.

La administración simultánea con inhibidores enzimáticos como cimetidina puede aumentar el nivel plasmático de lacidipino.

Se ha demostrado que los niveles plasmáticos de otras dihidropiridinas se reducen mediante la administración simultánea de inductores enzimáticos tales como fenitoína, carbamazepina y barbitúricos. Aunque no hay datos disponibles sobre la interacción de lacidipino con estos agentes, deberá tenerse precaución si se administra conjuntamente con alguno de ellos.

Lacidipino se fija a las proteínas - albúmina y -1-glicoproteína - en una proporción muy alta (> 95%).

No se ha observado interacción farmacocinética con tolbutamida. En un estudio de interacción específico, se ha descrito un ligero aumento de los niveles plasmáticos de R-warfarina, aparentemente sin significación clínica.

Lacidipino se metaboliza por el citocromo CYP3A4, por lo tanto la administración conjunta con inhibidores e inductores del citocromo CYP3A4 (por ej. rifampicina, itraconazol) puede alterar el metabolismo y la eliminación de lacidipino.

El zumo de pomelo contiene un flavonoide que inhibe la actividad del isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, que interviene en el metabolismo de primer paso de lacidipino en la pared intestinal. Su ingestión simultánea induce un aumento de la biodisponibilidad del fármaco. Como resultado, se ha constatado un incremento del área bajo la curva "tiempo-concentración plasmática" de hasta un 50% para lacidipino, en comparación con los datos obtenidos al ingerir las tomas con agua. Por ello, el paciente deberá abstenerse de realizar las tomas junto con zumo de pomelo, o incluso una hora antes.

El uso concomitante de lacipino y corticoides o tetracosactida pueden disminuir el efecto antihipertensivo.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No existen datos sobre la seguridad de lacidipino durante el embarazo. Estudios realizados en animales han mostrado que lacidipino carece de efectos teratogénicos o sobre el desarrollo (ver sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad).

Estudios en animales han demostrado que lacidipino o sus metabolitos pueden excretarse por la leche materna.

Antes de emplearse lacidipino durante el embarazo o lactancia, deberán sopesarse los potenciales beneficios para la madre frente a la posibilidad de efectos adversos en el feto o neonatos.

Deberá considerarse la posibilidad de que lacidipino puede causar relajación del músculo uterino a término (ver sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Lacidipino puede causar mareo. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan o utilicen máquinas si experimentan mareo o síntomas relacionados.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas descritas a continuación se han clasificado por órgano, sistemas y frecuencias. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: 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).

Lacidipino se tolera bien generalmente. Algunas personas pueden experimentar efectos secundarios menores, que están asociados a su acción farmacológica conocida de vasodilatación periférica.

Las reacciones adversas con un asterisco son generalmente transitorias y suelen desaparecer con la administración continuada de lacidipino a la misma dosis.

Trastornos psiquiátricos

Muy raras: depresión

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: dolor de cabeza* y mareo*

Muy raras: temblor

Trastornos cardíacos

Frecuentes: palpitaciones*, taquicardia

Poco frecuentes: empeoramiento de la angina subyacente, síncope, hipotensión

Como con otras dihidropiridinas, se ha descrito empeoramiento de la angina subyacente en un pequeño número de individuos, especialmente después de comenzar el tratamiento. Esto es más probable que suceda en pacientes con isquemia cardiaca sintomática.

Trastornos vasculares

Frecuentes: rubefacción*

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: molestias en el estómago, náuseas

Poco frecuentes: hiperplasia gingival

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: erupción cutánea (incluyendo eritema y picazón)

Raras: angioedema, urticaria

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: poliuria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: astenia, edema*

Exploraciones complementarias

Frecuentes: aumento reversible de la fosfatasa alcalina (es poco frecuente un aumento clínicamente significativo)

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis con lacidipino. El problema más probable sería la vasodilatación periférica prolongada, asociada con hipotensión y taquicardia. Teóricamente podrían aparecer bradicardia o conducción auriculoventricular prolongada.

No hay antídoto específico. Deberán tomarse medidas generales estándar para controlar la función cardiaca y medidas terapéuticas y de apoyo adecuadas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Derivados de la dihidropiridina. Código ATC: C08CA09

Lacidipino es un antagonista del calcio potente y específico, con selectividad predominante sobre los canales del calcio en el músculo liso vascular.

Su principal acción es la dilatación de las arteriolas periféricas, reduciendo la resistencia vascular periférica y disminuyendo la presión sanguínea.

Después de administrar 4 mg de lacidipino por vía oral a 32 voluntarios, se ha observado una mínima prolongación del intervalo QTc (aumento medio de QTcF entre 3,44 y 9,60 ms en voluntarios ancianos y jóvenes).

En el estudio clínico de cuatro años, randomizado doble-ciego ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis), el parámetro primario de eficacia para arteriosclerosis fue la medida del grosor de la íntima media de la carótida (IMT) por ultrasonografía. Los resultados en pacientes tratados con lacidipino mostraron efectos en la IMT significativamente variables, consecuentes con un efecto anti-aterógeno.

En estudios clínicos realizados con pacientes con un trasplante renal tratados con ciclosporina, lacidipino invirtió el descenso del flujo plasmático renal y de la filtración glomerular inducidos por ciclosporina.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Lacidipino se absorbe en pequeña proporción, aunque de forma rápida, por el tracto gastrointestinal tras ingestión oral. La biodisponibilidad absoluta es por término medio de un 10% (7-12%). La vida media de lacidipino oscila de 1,99 h a 20,24 h, siendo la media de 7,16 horas. Sufre un amplio metabolismo de primer paso hepático (en el que está implicado el citocromo P450 CYP3A4). Las concentraciones plasmáticas más elevadas se alcanzan entre los 30 y 150 minutos. El fármaco se elimina fundamentalmente por metabolismo hepático. No hay evidencia de que cause inducción o inhibición de los enzimas hepáticos. Los cuatro metabolitos principales identificados carecen o apenas poseen actividad farmacológica. Aproximadamente un 70% de la dosis administrada se elimina en forma de metabolitos en heces y el resto, también en forma de metabolitos, en la orina. La vida media de eliminación es de 13 a 19 horas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los resultados de los estudios toxicológicos confirman la seguridad del uso de lacidipino. Los hallazgos tóxicos significativos estuvieron asociados, directa o indirectamente, a los efectos conocidos de dosis elevadas de antagonistas del calcio potentes, reflejando predominantemente un aumento de la acción farmacológica.

Los únicos hallazgos toxicológicos significativos con lacidipino fueron reversibles y consecuentes con los efectos farmacológicos conocidos de los antagonistas de los canales de calcio que a dosis elevadas disminuyen la contracción del miocardio y la hiperplasia gingival en ratas y perros, y disminuyen el estreñimiento en ratas.

No se observaron evidencias de toxicidad del desarrollo tras la administración de lacidipino a ratas o conejos preñados. En un estudio de fertilidad y reproducción en ratas, se observó toxicidad embrionaria a dosis tóxicas para la madre y un aumento en la duración de la gestación y dificultades durante el parto a dosis elevadas, consecuentes con la actividad farmacológica esperada de los antagonistas del calcio en el miometrio. Es conocido que los antagonistas de los canales de calcio interfieren farmacológicamente con la función normal del miometrio durante el parto, dando lugar a una disminución de las contracciones.

No se observó que lacidipino fuera genotóxico en una batería de ensayos *in vitro* e *in vivo*. No hubo indicios de potencial carcinogénico en ratones. En un estudio de carcinogenicidad en ratas se observó un aumento de tumores benignos de células intersticiales en los testículos en concordancia con otros antagonistas del calcio. Sin embargo, se cree que los mecanismos endocrinos son los responsables de la producción de hiperplasia de células intersticiales y adenomas en la rata, aunque se desconoce la relevancia de estos hallazgos en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo

Lactosa monohidrato
Lactosa desecada
Povidona K-30
Estearato de magnesio

Película recubrimiento

Opadry blanco OY-S-7335 que contiene:
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)

ii

Opadry blanco YS-1-18043 que contiene
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
PEG 400
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Si el régimen posológico establece la toma de medio comprimido de 4 mg, la mitad del comprimido sin utilizar deberá mantenerse en el envase alveolar que hay en el interior de la caja y utilizarse dentro de las siguientes 48 horas.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Lacipil 2 mg, Comprimidos recubiertos con película

Se presentan en un blíster doble de aluminio, conteniendo 28 comprimidos en el interior de una caja de cartón.

Lacipil 4 mg, Comprimidos recubiertos con película

Se presentan en un blíster resistente a niños, conteniendo 28 comprimidos en el interior de una caja de cartón.

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

GlaxoSmithKline, S.A.

PTM-C/ Severo Ochoa, nº2

28760 Tres Cantos (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lacipil 2 mg comprimidos recubiertos con película: Nº Reg. 59.777

Lacipil 4 mg comprimidos recubiertos con película: Nº Reg. 59.778

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

Fecha de la primera autorización

Lacipil 2 mg comprimidos recubiertos con película: 18 de mayo de 1993

Lacipil 4 mg comprimidos recubiertos con película: 26 de abril de 1993

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio de 2016.