

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enalapril/Lercanidipino Krka 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de enalapril maleato (equivalente a 7,64 mg de enalapril) y 10 mg de lercanidipino hidrocloreuro (equivalente a 9,44 mg de lercanidipino).

Excipiente con efecto conocido: lactosa monohidrato

Cada comprimido recubierto contiene 317 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película blancos, redondos, ligeramente biconvexos con bordes biselados, diámetro comprimido 10 mm.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes cuya presión arterial no esté adecuadamente controlada con lercanidipino 10 mg sólo. La combinación fija Enalapril/Lercanidipino Krka 10 mg/10 mg no deberá usarse como tratamiento inicial de la hipertensión.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

En pacientes cuya presión arterial no esté adecuadamente controlada con lercanidipino 10 mg sólo, pueden ser tratados bien con lercanidipino 20 mg en monoterapia o bien cambiar al tratamiento con Enalapril/Lercanidipino Krka 10 mg / 10 mg.

Puede recomendarse un ajuste individual de la dosis con los componentes. Cuando sea clínicamente apropiado, puede considerarse un cambio directo de monoterapia a combinación fija.

La dosis recomendada es de un comprimido una vez al día al menos 15 minutos antes de las comidas.

##### *Pacientes de edad avanzada*

La dosis dependerá de la función renal de los pacientes (ver “Uso en pacientes con disfunción renal”).

##### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Enalapril/Lercanidipino Krka en niños menores de 18 años.

##### *Uso en pacientes con disfunción renal*

Enalapril/Lercanidipino Krka está contraindicado en pacientes con disfunción renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) o en pacientes en tratamiento con hemodiálisis (Ver secciones 4.3 y 4.4). Es necesaria una especial precaución cuando se inicia el tratamiento en pacientes con disfunción renal de leve a moderada (aclaramiento de la creatinina: 30-60 ml/min).

#### *Uso en pacientes con disfunción hepática*

Enalapril/Lercanidipino Krka está contraindicado en disfunción hepática grave. Se necesita una especial precaución cuando se inicia el tratamiento en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada.

#### Forma de administración

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar el medicamento:

- El tratamiento debe administrarse preferiblemente por las mañanas, por lo menos 15 minutos antes del desayuno
- Este medicamento no debe administrarse junto con zumo de pomelo (ver secciones 4.3 y 4.5)

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Enalapril/Lercanidipino Krka no debe administrarse en:

- Hipersensibilidad a cualquier inhibidor de la ECA, a los bloqueantes de los canales de calcio de tipo dihidropiridina o a cualquier otro componente de este medicamento.
- Antecedentes de angioedema asociado al tratamiento con inhibidores de la ECA.
- Angioedema hereditario o idiopático Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo incluyendo estenosis aórtica.
- Insuficiencia cardíaca congestiva no tratada.
- Angina de pecho inestable.
- Durante el primer mes tras un infarto de miocardio.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min) incluyendo pacientes bajo hemodiálisis.
- Insuficiencia hepática grave.
- Co-administración con:
  - Inhibidores potentes del CYP3A4 (ver sección 4.5).
  - Ciclosporina (ver sección 4.5).
  - Zumo de pomelo (ver sección 4.5).
- El uso concomitante de Enalapril/Lercanidipino Krka con medicamentos que contengan aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal ( $\text{IFG} < 60$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.5 y 5.1)

Uso concomitante de sacubitril/valsartán. El tratamiento con Enalapril/Lercanidipino Krka no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver las secciones 4.4 y 4.5)

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Hipotensión sintomática

La hipotensión sintomática es rara en pacientes hipertensos no complicados. En pacientes hipertensos que reciben enalapril, la hipotensión sintomática es más probable que ocurra si el paciente tiene disminuido el volumen circulante debido, por ejemplo, a tratamientos con diuréticos, restricción de la ingesta de sal en la dieta, diálisis, diarrea o vómito (ver sección 4.5). En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática. Esta es más probable que ocurra en aquellos pacientes con grados más graves de insuficiencia cardíaca, como se refleja por el uso de dosis más altas de diuréticos del asa, hiponatremia o insuficiencia renal funcional. En estos pacientes se debe empezar la terapia bajo supervisión médica y se debe vigilar cuidadosamente a estos pacientes siempre que se les ajuste la dosificación de enalapril y/o del diurético. Consideraciones similares pueden ser aplicables a pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, en los que una disminución excesiva de la presión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si se produce hipotensión, el paciente debe colocarse en posición supina y, si es necesario, se le debe administrar solución salina isotónica por vía intravenosa. Una respuesta hipotensiva pasajera no constituye contraindicación para dosis posteriores, que generalmente pueden administrarse sin problemas una vez que la presión arterial ha aumentado después de la expansión de volumen.

En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca y presión arterial normal o baja, enalapril puede ocasionar un descenso adicional de la presión arterial sistémica. Este efecto es previsible y generalmente no obliga a interrumpir el tratamiento. Si aparecen síntomas de hipotensión, puede ser necesario disminuir la dosis y/o suspender la administración del diurético y/o enalapril.

#### Bloqueo Dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de los inhibidores-ECA, bloqueantes del receptor angiotensina II o aliskirén aumentan el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual de SRAA mediante la utilización combinada de los inhibidores-ECA, bloqueantes del receptor angiotensina II o aliskirén (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si el tratamiento con bloqueo dual se considera absolutamente necesario, éste sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y presión arterial.

Los inhibidores-ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no se deben usar de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

#### Aldosteronismo primario:

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario generalmente no responden a los fármacos antihipertensivos que actúan a través de la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de este producto.

#### Síndrome del seno cardíaco

Se debe tener especial precaución en el uso de lercanidipino en pacientes con patología del seno cardíaco (sin marcapasos).

#### Disfunción ventricular izquierda y enfermedad isquémica cardíaca

Aunque estudios hemodinámicos controlados revelaron la ausencia de alteraciones de la función ventricular, se requiere tener cuidado cuando pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo son tratados con bloqueantes de los canales del calcio. Se ha sugerido que algunas dihidropiridinas de vida media corta pueden estar asociadas a un riesgo cardiovascular elevado en pacientes con enfermedad isquémica coronaria. Aunque lercanidipino es de larga duración de acción, también se debe tener precaución con este tipo de pacientes.

En raras ocasiones, algunas dihidropiridinas pueden causar dolor precordial o angina de pecho. Muy raramente, pacientes con angina de pecho preexistente pueden experimentar aumento de la frecuencia, duración o gravedad de estos ataques. Se han observado casos aislados de infarto de miocardio (ver sección 4.8).

#### Uso en insuficiencia renal

Es necesario tener especial precaución con enalapril cuando se inicia el tratamiento en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En estos pacientes el monitoreo rutinario de potasio y creatinina son parte de la práctica médica habitual.

En pacientes con insuficiencia cardíaca grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal, se ha comunicado insuficiencia renal en asociación con enalapril. Si se descubre rápidamente y se trata adecuadamente, la insuficiencia renal asociada al tratamiento con enalapril es normalmente reversible.

Algunos pacientes hipertensos, sin indicios de enfermedad renal preexistente, han presentado aumentos de la urea sanguínea y de la creatinina cuando se les ha administrado enalapril al mismo tiempo que un diurético. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de enalapril y/o suspender la administración del diurético. Esta situación puede aumentar la posibilidad de estenosis de la arteria renal subyacente (ver sección 4.4, *hipertensión renovascular*).

#### Hipertensión renovascular

Cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria renal de un único riñón funcional reciben tratamiento con inhibidores de la ECA, aumenta el riesgo de hipotensión e insuficiencia renal. Esta pérdida de la función renal puede ocurrir con pequeñas variaciones de la creatinina sérica. En estos pacientes, el tratamiento se iniciará bajo estricta vigilancia médica con dosis bajas, ajuste cuidadoso de la dosis y monitorización de la función renal.

#### Trasplante renal

No hay experiencia relativa a la administración de lercanidipino o enalapril en pacientes con un trasplante reciente de riñón. Por tanto, no se recomienda el tratamiento de estos pacientes con Enalapril/Lercanidipino Krka.

#### Insuficiencia hepática

El efecto antihipertensivo de lercanidipino puede potenciarse en pacientes con disfunción hepática.

Raramente, los inhibidores de la ECA se han asociado a un síndrome que comienza con ictericia colestática y progresa hasta necrosis hepática fulminante y, en ocasiones, muerte. Se desconoce el mecanismo de este síndrome. Si un paciente que recibe tratamiento con inhibidores de la ECA presenta ictericia o elevaciones importantes de las enzimas hepáticas, se suspenderá la administración del inhibidor de la ECA y será sometido al seguimiento médico apropiado.

#### Neutropenia/agranulocitosis

En pacientes tratados con inhibidores de la ECA se han comunicado casos de neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, la neutropenia es rara. Debe utilizarse enalapril con extrema precaución en pacientes con enfermedad del colágeno vascular, aquellos sometidos a un tratamiento inmunosupresor, tratamiento con alopurinol o procainamida, o que presentan una combinación de estas complicaciones, sobre todo si la función renal estaba alterada previamente. Algunos de ellos desarrollaron infecciones graves que en unos pocos casos no respondieron al tratamiento antibiótico intenso. Si se emplea enalapril en estos pacientes, hay que considerar la realización periódica de controles de leucocitos y los pacientes deben ser instruidos para informar sobre cualquier signo de infección.

#### Hipersensibilidad/edema angioneurótico

Ha aparecido edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo enalapril. Esto puede suceder en cualquier momento durante el tratamiento. Se establecerá una vigilancia adecuada hasta asegurarse de la completa resolución de los síntomas antes de dar de alta al paciente. Incluso en aquellos casos donde solo se hinchó la lengua, sin dificultad respiratoria, los pacientes pueden precisar observación prolongada, ya que el tratamiento con corticosteroides y antihistamínicos pueden no ser suficientes.

Muy raramente el angioedema asociado al edema de laringe o edema de lengua puede ser mortal. Los pacientes con afectación de la lengua, glotis o laringe son propensos a sufrir obstrucción de las vías respiratorias, especialmente aquellos con antecedentes de cirugía vía aérea. Si afecta a la lengua, la glotis o la laringe puede provocar obstrucción respiratoria, por lo que se debe administrar rápidamente el

tratamiento apropiado que debe incluir administración solución de adrenalina subcutánea 1:1000 (0,3ml hasta 0,5ml) y/o medidas para asegurar una vía aérea adecuada.

Se ha comunicado que los pacientes de raza negra que reciben inhibidores de la ECA tienen una mayor incidencia de angioedema comparados con los pacientes de raza blanca.

Los pacientes con antecedentes de edema angioedema no relacionado con un tratamiento de inhibidores de la ECA, pueden tener un mayor riesgo de angioedema al ser tratados con un inhibidor de la ECA (ver sección 4.3).

El uso concomitante de ECA con sacubitril/valsartán está contraindicado debido al riesgo elevado de sufrir angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de Enalapril/Lercanidipino Krka. El tratamiento con Enalapril/Lercanidipino Krka no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver las secciones 4.3 y 4.5).

Uso concomitante de ECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimús, everolimús, temsirolimus) y vildagliptina. puede aumentar el riesgo de angioedema (p. ej., hinchazón de las vías aéreas o la lengua, con o sin deterioro respiratorio) (ver sección 4.5). Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en un paciente que ya esté tomando un ECA.

#### Reacciones anafilactoides durante la desensibilización a venenos de insectos

Raramente, pacientes que han recibido inhibidores de la ECA durante la desensibilización a veneno de insectos han sufrido reacciones anafilactoides potencialmente mortales. Estas reacciones pueden ser evitadas suspendiendo temporalmente el tratamiento con el inhibidor de la ECA antes de cada dosis de desensibilización.

#### Reacciones anafilactoides en el curso de aféresis con LDL

Raramente, algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA durante una aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con dextrano sulfato han sufrido reacciones anafilactoides potencialmente mortales. Estas reacciones se evitaron suspendiendo temporalmente el tratamiento con el inhibidor de la ECA antes de cada aféresis.

#### Hipoglucemia

En pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina, se debe vigilar estrechamente el control glucémico durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor de la ECA (ver sección 4.5).

#### Tos

Se ha comunicado la aparición de tos con el uso de inhibidores de la ECA. La tos es característicamente no productiva y persistente, y desaparece al suspender el tratamiento. La tos inducida por inhibidores de la ECA debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

#### Cirugía/anestesia

En los pacientes sometidos a operaciones de cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que provocan hipotensión, enalapril bloquea la formación de angiotensina II inducida por la liberación compensadora de renina. Si se produce hipotensión y se considera que es debida a ese mecanismo, se puede corregir aumentando el volumen plasmático.

## Hiperpotasemia

Los ECA pueden causar hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con función renal normal. Los factores de riesgo para desarrollar hiperpotasemia incluyen los de la insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, eventos intercurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica o el uso concomitantemente de diuréticos ahorradores de potasio (ej. espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio; o aquellos pacientes que tomen otros fármacos asociados con elevaciones del potasio sérico (ej: heparina, trimetoprima o cotrimoxazol, llamado también trimetoprima/sulfametoxazol) y en especial antagonistas de la aldosterona o bloqueadores del receptor de la angiotensina. El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, o sustitutos de sal que contienen potasio, particularmente en pacientes con insuficiencia renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, a veces mortales. Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueadores de los receptores de angiotensina se deben usar con precaución en pacientes que reciben ECA, y se debe controlar la función renal y el potasio en sangre. Si el uso concomitante de enalapril con alguno de los fármacos mencionados anteriormente se considera necesario, deben ser usados con precaución y se recomienda la monitorización de potasio sérico (ver sección 4.5).

## Litio

Generalmente no se recomienda la combinación de litio y enalapril (ver sección 4.5).

## Inductores del CYP3A4

Los inductores del CYP3A4 tales como los anticonvulsivantes (Ej: fenitoina, carbamazepina) y rifampicina pueden reducir los niveles de lercanidipino en plasma y por consiguiente, la eficacia de lercanidipino puede ser menor a la esperada (ver sección 4.5).

## Diferencias étnicas

Como sucede con otros inhibidores de la ECA, aparentemente, enalapril es menos efectivo en la bajada de la presión arterial en pacientes de raza negra que en los de raza blanca, posiblemente debido a una mayor prevalencia de situaciones de niveles bajos de renina en los pacientes hipertensos de raza negra.

## Embarazo

Enalapril/Lercanidipino Krka no está recomendado durante el embarazo.

No se debe iniciar ningún tratamiento con un inhibidor de la ECA, como el enalapril, durante el embarazo. Excepto que se considere esencial continuar el tratamiento con los inhibidores de la ECA, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los inhibidores de la ECA, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

El uso de lercanidipino no está recomendado durante el embarazo ni en mujeres que estén planeando el embarazo (ver sección 4.6).

## Lactancia

El uso de Enalapril/Lercanidipino Krka no está recomendado durante la lactancia (ver sección 4.6).

## Población pediátrica



La seguridad y la eficacia de esta asociación no han sido demostradas en estudios controlados en niños.

### Alcohol

Se debe evitar el consumo de alcohol en este tratamiento ya que puede potenciarse el efecto vasodilatador de los antihipertensivos (ver sección 4.5).

### Lactosa

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.

### Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

El efecto antihipertensivo de Enalapril/Lercanidipino Krka podría potenciarse con el uso de otros medicamentos que disminuyan la presión arterial tales como los diuréticos, beta-bloqueantes, alfa-bloqueantes y otras sustancias.

Además, se han observado las siguientes interacciones con el uso de uno u otro constituyente del producto combinado.

### ***Enalapril maleato***

#### Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Los datos de ensayos clínicos han demostrado que el bloqueo dual del el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de los inhibidores-ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos como hipotensión, hiperpotasemia y descenso de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

#### Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio

Los inhibidores de la ECA reducen la pérdida de potasio inducida por los diuréticos. Aunque el potasio en sangre, en general permanece dentro de los límites normales, se puede producir hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con enalapril. Los diuréticos ahorradores de potasio (p.ej. espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio pueden producir incrementos significativos del potasio sérico. Además, se debe tener cuidado cuando Enalapril/Lercanidipino Krka se administra de forma conjunta con otros medicamentos que aumentan el potasio en sangre, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprima actúa como diurético ahorrador de potasio como amilorida. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Enalapril/Lercanidipino con los medicamentos mencionados anteriormente. Si está indicado el uso concomitante debido a una demostrada hipopotasemia, deben utilizarse con precaución y con frecuente monitorización del potasio sérico (ver sección 4.4).

### Litio

Se han comunicado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos con inhibidores de la ECA puede producir un aumento adicional de las concentraciones de litio y potenciar el riesgo de toxicidad por litio. No se recomienda el uso de enalapril con litio, pero si la

combinación se considera necesaria, se deberán vigilar cuidadosamente las concentraciones séricas de litio (ver sección 4.4).

#### Antidiabéticos

Estudios epidemiológicos han sugerido que la administración concomitante de los inhibidores de la ECA con antidiabéticos (insulina, antidiabéticos orales) pueden causar un efecto mayor del descenso de la glucosa en sangre, con riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno es más probable que ocurra durante las primeras semanas del tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 4.8).

#### Diuréticos (tiazidas o diuréticos del asa)

El tratamiento previo con dosis elevadas de diuréticos puede producir depleción de volumen y riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con enalapril (ver sección 4.4). Se pueden reducir los efectos hipotensores suspendiendo la administración del diurético, aumentando el volumen o la ingesta de sal o iniciando el tratamiento con una dosis baja de enalapril.

#### Otros antihipertensivos

El uso concomitante con otros antihipertensivos puede incrementar los efectos hipotensores de enalapril. El uso concomitante de nitroglicerina y otros nitratos, u otros vasodilatadores, puede reducir aún más la presión arterial.

#### Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX 2)

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (inhibidores de COX - 2), pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros fármacos antihipertensivos. Por tanto, el efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de la angiotensina II o de los inhibidores de la ECA puede verse atenuado por los AINE, incluidos los inhibidores selectivos de COX - 2.

La administración conjunta de AINE (incluidos los inhibidores de COX - 2) y de antagonistas del receptor de la angiotensina II o de inhibidores de la ECA tiene un efecto acumulativo sobre el incremento del potasio sérico y pueden provocar un deterioro de la función renal. Estos efectos generalmente son reversibles. Raramente puede producirse insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con función renal comprometida (como ancianos o pacientes que tienen el volumen circulante reducido, incluidos aquéllos en tratamiento con diuréticos). Por tanto, la combinación debe administrarse con precaución en pacientes con la función renal comprometida. Se hidratará a los pacientes de manera adecuada y se debe considerar la vigilancia de la función renal al inicio del tratamiento concomitante, y, posteriormente, de forma periódica.

#### Alcohol

El alcohol potencia el efecto hipotensor de los inhibidores de la ECA.

#### Antidepresivos tricíclicos/antipsicóticos/anestésicos/narcóticos

El uso concomitante de determinados agentes anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con los inhibidores de la ECA pueden reducir aún más la presión arterial (ver sección 4.4).

#### Simpaticomiméticos

Los simpaticomiméticos pueden reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA.



### Ácido acetilsalicílico y trombolíticos y $\beta$ -bloqueantes

Enalapril puede administrarse sin problemas concomitantemente con ácido acetilsalicílico (a dosis adecuadas como profilaxis cardiovascular), trombolíticos y  $\beta$ -bloqueantes.

### Sacubitril/valsartán

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitril/valsartan está contraindicado, ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver las secciones 4.3 y 4.4).

### Inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimús, everolimús, temsirolimus)

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) pueden tener un mayor riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

### Vildagliptina

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (ver las secciones 4.3 y 4.4).

### Racecadotril

Se sabe que los inhibidores de la ECA (por ejemplo, perindopril) causan angioedema. El riesgo puede ser más elevado cuando se usa concomitantemente los inhibidores de la ECA con racecadotril (un fármaco usado contra la diarrea) (ver sección 4.4)

### Ciclosporina

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA con ciclosporina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

### Heparina

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA con heparina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

### Cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol)

Los pacientes que toman cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) de forma concomitante pueden tener un mayor riesgo de hiperkalemia (ver sección 4.4).

### Oro

Raramente se han reportado reacciones nitritoides (síntomas incluyendo enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes con tratamiento concomitante con oro inyectable (auriotiomalato de sodio) e inhibidores de la ECA incluyendo enalapril.

### ***Lercanidipino***

#### Inhibidores del CYP3A4

Lercanidipino es metabolizado por el enzima CYP3A4, por lo que tanto los inhibidores como los inductores de este enzima administrados junto a lercanidipino interaccionan en su metabolismo y eliminación.

Está contraindicada la combinación de lercanidipino con inhibidores potentes del CYP3A4 (e.j. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, eritromicina, troleandomicina) (ver sección 4.3).

Un estudio de interacción con ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, ha demostrado un incremento considerable en los niveles plasmáticos de lercanidipino (un incremento 15 veces superior en la AUC y 8 veces superior en la C<sub>max</sub> para el eutémero S-lercanidipino).

### Ciclosporina

Ciclosporina y lercanidipino no deben administrarse juntos (ver sección 4.3).

Se han observado niveles de plasma incrementados para los dos fármacos cuando se administran concomitantemente. Un estudio en jóvenes voluntarios sanos ha demostrado que, cuando la ciclosporina se administró 3 horas después de lercanidipino, los niveles plasmáticos de lercanidipino no variaban, mientras que la AUC de ciclosporina se incrementó en un 27%. Sin embargo, la co-administración de lercanidipino con ciclosporina causó un incremento 3 veces superior de los niveles en plasma de lercanidipino y un incremento en un 21% de la AUC de ciclosporina.

### Zumo de pomelo

Lercanidipino no debe tomarse con zumo de pomelo (ver sección 4.3).

Como para otras dihidropiridinas, el metabolismo de lercanidipino puede inhibirse por la ingesta de zumo de pomelo, con una consiguiente elevación en su disponibilidad sistémica y un aumento de su efecto hipotensor.

### Alcohol

Debe evitarse la toma de alcohol ya que potencia el efecto antihipertensivo vasodilatador (ver sección 4.4).

### Sustratos del CYP3A4

Se deberá tener precaución al prescribir lercanidipino conjuntamente con otros sustratos del CYP3A4, tales como terfenadina, astemizol, medicamentos antiarrítmicos clase III como amiodarona, quinidina.

### Inductores del CYP3A4

La administración concomitante de lercanidipino con inductores CYP3A4 tales como anticonvulsivantes (p.ej: fenitoina, carbamazepina) y rifampicina, se realizará con precaución dado que el efecto antihipertensivo de lercanidipino puede reducirse. La presión arterial debería ser controlada más frecuentemente de lo habitual.

### Digoxina

La administración simultánea de 20 mg de lercanidipino en pacientes tratados crónicamente con betametildigoxina no mostró evidencia de interacción farmacocinética. Voluntarios sanos tratados con digoxina después de la administración de 20 mg de lercanidipino, mostraron un incremento medio en la Cmax de un 33% de digoxina, mientras que la AUC y el aclaramiento renal no se modificaron sustancialmente. Los pacientes en tratamiento concomitante con digoxina deben ser observados cuidadosamente para controlar los signos clínicos de toxicidad por digoxina.

### Midazolam

Cuando se administró a una dosis de 20 mg concomitantemente con midazolam por vía oral a voluntarios ancianos, la absorción de lercanidipino se incrementó (en un 40%) y la tasa de absorción descendió (tmax se retrasó de 1,75 a 3 horas). Las concentraciones de midazolam no variaron.

### Metoprolol

Cuando se administró lercanidipino conjuntamente con metoprolol, un betabloqueante eliminado principalmente por vía hepática, la biodisponibilidad del metoprolol no se vio modificada mientras que la del lercanidipino se redujo en un 50%. Este efecto puede ser debido a la reducción en el flujo sanguíneo hepático causado por betabloqueantes y por tanto puede ocurrir con otros medicamentos de esta clase. Sin

embargo, lercanidipino puede administrarse de forma segura con fármacos bloqueantes de receptores beta-adrenérgicos.

#### Cimetidina

La administración conjunta de 800 mg diarios de cimetidina no causa modificaciones significativas de los niveles plasmáticos de lercanidipino, si bien se requiere precaución a dosis más elevadas, ya que pueden incrementarse la biodisponibilidad y el efecto hipotensor de lercanidipino.

#### Fluoxetina

Un estudio de interacción con fluoxetina (inhibidor del CYP2D6 y del CYP3A4) llevado a cabo en voluntarios sanos dentro del rango de  $65 \pm 7$  años (media  $\pm$  D.E.) ha demostrado una modificación no clínicamente relevante en la farmacocinética de lercanidipino.

#### Simvastatina

Cuando se administran simultáneamente y repetidamente 20 mg de lercanidipino con 40 mg de simvastatina, la AUC de lercanidipino no se modifica significativamente, mientras que la AUC de la simvastatina se incrementa un 56% y para su metabolito activo  $\beta$ -hidroxiácido en un 28%. Es improbable que tales cambios sean clínicamente relevantes. No se espera interacción cuando lercanidipino se administra por la mañana y la simvastatina por la noche, tal y como está indicado para tales medicamentos.

#### Warfarina

La administración simultánea de 20 mg de lercanidipino a voluntarios sanos en ayunas no alteró la farmacocinética de la warfarina.

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

##### *Enalapril*

No se recomienda el uso de los inhibidores de la ECA (enalapril) durante el primer trimestre de embarazo (ver sección 4.4).

El uso de los inhibidores de la ECA (enalapril) está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres de embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso en el embarazo. Cuando se diagnostique el embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA, y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre induce a fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3). La oligohidramnios materna representa presumiblemente un descenso de la función fetal, ha ocurrido y puede resultar en contracturas de las extremidades, deformaciones craneofaciales y desarrollo hipoplástico de los pulmones.

Si se produce una exposición a inhibidores de la ECA a partir del segundo trimestre de embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con inhibidores de la ECA deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver también secciones 4.3 y 4.4).

### *Lercanidipino*

Estudios realizados en animales con lercanidipino no han mostrado efectos teratogénicos, pero si han sido observados con otras dihidropiridinas.

No hay datos clínicos disponibles sobre la exposición a lercanidipino de mujeres embarazadas, por lo que su uso en el embarazo no está recomendado; tampoco lo está en mujeres potencialmente fértiles, a menos que utilicen un método anticonceptivo eficaz.

### *Enalapril y lercanidipino*

No existen datos, o éstos son limitados, acerca del uso de enalapril maleato/ lercanidipino hidrocloreuro en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes en lo que respecta a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Enalapril/Lercanidipino Krka no se deberá utilizar en el segundo y tercer trimestres del embarazo. Su uso no se recomienda en el primer trimestre del embarazo, ni en mujeres potencialmente fértiles que no utilicen un método anticonceptivo.

### Lactancia

### *Enalapril*

Datos farmacocinéticos limitados muestran concentraciones muy bajas en leche materna (ver sección 5.2). Aunque estas concentraciones parecen ser clínicamente irrelevantes, no se recomienda el uso de Enalapril/Lercanidipino Krka durante la lactancia materna de recién nacidos prematuros ni durante las primeras semanas después del parto, por el hipotético riesgo de sufrir efectos cardiovasculares y renales y porque no hay suficiente experiencia clínica. En el caso de un niño de más edad, el uso de Enalapril/Lercanidipino Krka en la lactancia materna puede considerarse si este tratamiento se considera necesario para la madre y se vigila que no se produzcan efectos adversos en el niño.

### *Lercanidipino*

Se desconoce si lercanidipino se excreta por la leche materna en humanos.

### *Enalapril y lercanidipino*

En consecuencia, no se recomienda el uso de Enalapril/Lercanidipino Krka durante la lactancia.

### Fertilidad

En algunos pacientes tratados con bloqueantes de los canales del calcio se han reportado cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides lo cual puede dificultar la fecundación. En casos donde la fecundación in-vitro ha fallado de forma repetida y donde no se ha encontrado otra explicación posible, debe considerarse la posibilidad de que la causa sea el tratamiento con bloqueantes de los canales del calcio.

## **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Enalapril/Lercanidipino Krka sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Sin embargo, se debe tener precaución ya que puede producir mareos, astenia, fatiga y raramente somnolencia (ver sección 4.8).

## **4.8. Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Lercanidipino se ha evaluado en cinco ensayos clínicos doble ciego y controlados, así como en dos fases de extensión a largo plazo y abiertas. En total, 1.141 pacientes han recibido Enalapril/Lercanidipino. Las reacciones adversas observadas con la terapia de combinación han sido

similares a las observadas con cada uno de sus componentes administrados por separado. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con lercanidipino han sido tos (4,03%), mareo (1,67%) y cefalea (1,67%).

#### Resumen tabulado de reacciones adversas

La tabla incluida a continuación facilita las reacciones adversas notificadas en estudios clínicos con enalapril y lercanidipino y para las cuales existe una relación causal razonable, clasificadas según la clasificación por órganos y sistemas del MedDRA y por su frecuencia de aparición: muy frecuentes (> 1/10), frecuentes ( $\geq 1/100$  a <1/10), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a <1/100), raras ( $\geq 1/10000$  a <1/1000), muy raras (<1/10000) y no conocidas (no pueden ser estimadas con los datos disponibles).

<b>Frecuencia</b>	<b>Frecuentes</b> ( $\geq 1/100$ a <1/10)	<b>Poco frecuentes</b> ( $\geq 1/1000$ a <1/100)	<b>Raras</b> ( $\geq 1/10000$ a <1/1000)
<b>Sistema orgánico</b>			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia	Disminución de la hemoglobina
<i>Trastorno sistema inmunitario</i>			Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperpotasemia	
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad*	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea	Mareo postural	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	Acúfenos
<i>Trastornos cardíacos</i>		Palpitaciones taquicardia	
<i>Trastornos vasculares</i>		Sofoco, hipotensión*	Colapso circulatorio
<i>Trastorno respiratorios, torácicos y del mediastino</i>	Tos		Garganta seca, dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, estreñimiento*, náuseas	Dispepsia, edema labial, alteraciones de la lengua, diarrea, boca seca, gingivitis
Trastornos		Aumento de la ALT,	

hepatobiliares		aumento de la AST	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema*	Angioedema, inflamación de la cara, dermatitis, erupción cutánea, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia*	
Trastornos renales y urinarios		Polaquiuria	Nocturia, poliuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia, fatiga, sensación de calor, edema periférico+	

Las reacciones adversas que se producen sólo en un paciente se notifican como raras.



---

## Información adicional sobre los componentes individuales

### Enalapril en monoterapia

Las reacciones adversas comunicadas con enalapril son, entre otras:

#### *Trastornos de la sangre y del sistema linfático:*

Poco frecuentes: anemia (incluidas la anemia aplásica y la anemia hemolítica)

Raras: neutropenia, disminución hemoglobina, disminución del hematocrito, trombocitopenia, agranulocitosis, insuficiencia de la médula espinal, pancitopenia, linfadenopatía

#### *Trastornos endocrinos*

No conocidos: síndrome de la secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)

#### *Trastornos del metabolismo y de la nutrición:*

Poco frecuentes: hipoglucemia (ver sección 4.4),

#### *Trastornos psiquiátricos:*

Frecuentes: depresión

Poco frecuentes: confusión, somnolencia, insomnio, nerviosismo, vertigo

Raras: sueños anormales, trastornos del sueño

#### *Trastornos del sistema nervioso:*

Muy frecuentes: mareos

Frecuentes: cefalea

Poco frecuentes: parestesia

#### *Trastornos oculares:*

Muy frecuentes: visión borrosa

#### *Trastornos del oído y del laberinto:*

Poco frecuentes: vértigo, tinnitus

#### *Trastornos cardíacos:*

Frecuentes: arritmia, angina de pecho, taquicardia, dolor torácico

Poco frecuentes: palpitaciones, infarto de miocardio, posiblemente secundario a hipotensión excesiva en los pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)

#### *Trastornos vasculares:*

Frecuentes: hipotensión, (incluida hipotensión ortostática), síncope, accidente cerebrovascular, posiblemente secundario a hipotensión excesiva en los pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)

Poco frecuentes: sofocos, hipotensión ortostática

Raras: fenómeno de Raynaud

\* Las tasas de incidencia fueron comparables a las de los grupos tratados con placebo y los tratados con un control activo en los ensayos clínicos.

#### *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:*

Muy frecuentes: tos

Frecuentes: disnea

Poco frecuentes: rinorrea, dolor de garganta y ronquera broncospasmo/asma

Raras: infiltración pulmonar, rinitis, alveolitis alérgica/neumonía eosinofílica

#### *Trastornos gastrointestinales:*

Muy frecuentes: náuseas

Frecuentes: diarrea, dolor abdominal, disgeusia

Poco frecuentes: íleo, pancreatitis, vómitos, dispepsia, estreñimiento, anorexia, irritación gástrica, sequedad de boca, úlcera péptica

Raras: estomatitis, estomatitis aftosa, glositis

Muy raras: angioedema intestinal

#### *Trastornos hepatobiliares:*

Raros: insuficiencia hepática, hepatitis (hepatocelular o colestática), hepatitis que incluye necrosis, colestasis (incluida ictericia)

#### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

Frecuentes: erupción cutánea, hipersensibilidad/ edema angioneurótico: se ha notificado edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe (ver sección 4.4) Poco frecuentes: hiperhidrosis, prurito, urticaria, alopecia

Raras: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrosis epidérmica tóxica, pénfigo, eritrodermia

Se ha comunicado un complejo de síntomas que comprende todos o algunos de los siguientes síntomas: fiebre, serositis, vasculitis, mialgia/miositis, artralgia/artritis, anticuerpos antinucleares (AAN) positivos, velocidad de sedimentación eritrocitaria (VSE) elevada, eosinofilia y leucocitosis. También pueden producirse exantema, fotosensibilidad u otros síntomas dermatológicos.

#### *Trastornos renales y urinarios:*

Poco frecuentes: alteraciones renales, insuficiencia renal, proteinuria

Raras: oliguria

#### *Trastornos del aparato reproductor y de la mama:*

Poco frecuentes: disfunción eréctil

Raras: ginecomastia

#### *Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración:*

Muy frecuentes: astenia

Frecuentes: cansancio, dolor torácico

Poco frecuentes: malestar general, fiebre

#### *Exploraciones complementarias:*

Frecuentes: hiperpotasemia, aumento de la creatinina sérica.

Poco frecuentes: aumento de la ureasanguínea, hiponatremia

Raros: aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la bilirrubina sérica

#### *Lercanidipino en monoterapia*

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia en los ensayos clínicos controlados fueron cefalea, mareos, edema periférico, taquicardia, palpitaciones y sofocos; cada una ocurrió en menos del 1% de los pacientes.

#### *Trastornos del sistema inmunológico*

Muy raras: hipersensibilidad

#### *Trastornos psiquiátricos*

Raras: somnolencia

#### *Trastornos del sistema nervioso*

Poco frecuentes: cefalea, mareos

#### *Trastornos cardíacos*

Poco frecuentes: taquicardia, palpitaciones

Raras: angina de pecho

#### *Trastornos vasculares*

Poco frecuentes: sofocos  
Muy raras: síncope

#### *Trastornos gastrointestinales*

Raras: náuseas, dispepsia, diarrea, dolor abdominal, vómitos  
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos  
Raras: exantema

#### *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*

Raras: mialgia

#### Trastornos renales y urinarios

Raras: poliuria

#### *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

Poco frecuentes: edema periférico

Raras: astenia, cansancio

En las notificaciones espontáneas recibidas durante la experiencia post-comercialización se han comunicado las siguientes reacciones adversas con una frecuencia muy rara (< 1/10.000): hipertrofia gingival, aumentos reversibles de las concentraciones séricas de transaminasas hepáticas, hipotensión, aumento de la frecuencia urinaria y dolor torácico.

En raras ocasiones, algunas dihidropiridinas pueden producir dolor precordial localizado o angina de pecho. En los pacientes que ya tienen una angina de pecho, en muy raras ocasiones la frecuencia, la duración o la gravedad de los episodios de angina de pecho pueden aumentar. Se han notificado casos aislados de infarto de miocardio.

Lercanidipino no parece tener ningún efecto adverso sobre las concentraciones sanguíneas de glucosa ni sobre las concentraciones séricas de lípidos.

#### 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: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

#### **4.9. Sobredosis**

En la experiencia postcomercialización, se han notificado algunos casos de sobredosis intencionada que precisaron hospitalización con la administración de enalapril/lercanidipino a dosis de entre 100 y 1.000 mg en cada caso. Los síntomas descritos (disminución de la presión arterial sistólica, bradicardia, agitación, somnolencia y dolor en el costado) también podrían deberse a la administración concomitante de dosis altas de otros fármacos (p. ej., beta-bloqueantes).

Síntomas de sobredosis experimentados con enalapril y lercanidipino solos:

Las características más relevantes de las sobredosis notificadas hasta la fecha con enalapril son hipotensión intensa (comenzando aproximadamente seis horas después de la ingestión de los comprimidos), concomitante con el bloqueo del sistema renina-angiotensina, y estupor. Los síntomas asociados a la sobredosis de inhibidores de la ECA pueden incluir shock circulatorio, trastornos electrolíticos, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareos, ansiedad y tos.

Al igual que con otras dihidropiridinas, se puede esperar que la sobredosis de lercanidipino provoque vasodilatación periférica excesiva con hipertensión intensa y taquicardia refleja.

Tratamiento de los casos de sobredosis de enalapril y lercanidipino solos:

El tratamiento recomendado para la sobredosis de enalapril consiste en la administración mediante infusión intravenosa de suero salino. Si se produce hipotensión, se deberá colocar a los pacientes en posición de shock. También se considerará la posibilidad de una infusión de angiotensina II y/o la administración de catecolaminas por vía intravenosa, si se dispone de estos tratamientos. Si la ingestión de los comprimidos ha sido reciente, se deberán tomar medidas para eliminar el maleato de enalapril (p. ej., vómito, lavado gástrico, administración de absorbentes o sulfato sódico). Enalaprilato puede ser eliminado de la circulación mediante hemodiálisis (ver sección 4.4). La implantación de un marcapasos está indicada en caso de bradicardia resistente al tratamiento. Se deberán controlar de manera continua las constantes vitales, los niveles séricos de electrolitos y la creatinina.

Con lercanidipino, en el caso de producirse hipotensión grave, bradicardia y pérdida de conocimiento, puede resultar de utilidad el apoyo cardiovascular, con la administración por vía intravenosa de atropina para contrarrestar la bradicardia.

En vista de la prolongada acción farmacológica de lercanidipino durante 24 horas como mínimo se debe llevar a cabo la vigilancia del estado cardiovascular de los pacientes que han tomado una sobredosis. No existe información relativa de la diálisis. Dado que el fármaco es muy lipófilo, es muy improbable que sus concentraciones plasmáticas sean indicativas de la duración de la fase de riesgo. Puede que la diálisis no sea eficaz.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidor de la ECA y antagonista del calcio: enalapril y lercanidipino.  
Código ATC: C09BB02

Enalapril/Lercanidipino es una combinación fija de un inhibidor de la ECA (enalapril) y un bloqueante de los canales del calcio (lercanidipino). Dos compuestos antihipertensivos con mecanismos de acción complementarios, que se utiliza para controlar de la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial.

#### Enalapril

El maleato de enalapril es la sal maleato de enalapril, un derivado de dos aminoácidos, L-alanina y L-prolina. La enzima convertidora de la angiotensina (ECA) es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de la angiotensina I al agente vasopresor angiotensina II. Tras su absorción, enalapril se hidroliza para dar lugar a enalaprilato, que inhibe la ECA. Esta inhibición da como resultado una disminución de la angiotensina II plasmática, lo que produce el incremento de la actividad de la renina plasmática (como consecuencia de la eliminación de la retroalimentación negativa de la liberación de renina) y la disminución de la secreción de aldosterona.

Dado que la ECA es idéntica a la cininasa II, enalapril también puede inhibir la degradación de la bradiquinina un potente péptido vasopresor. Sin embargo, aún no se ha determinado el papel de este mecanismo en los efectos terapéuticos de enalapril.

Aunque el mecanismo a través del cual enalapril reduce la presión arterial se atribuye fundamentalmente a la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, enalapril tiene un efecto antihipertensivo incluso en pacientes con niveles bajos de renina.

La administración de enalapril a pacientes hipertensos disminuye la presión arterial tanto en decúbito supino como de pie. Sin un aumento significativo de la frecuencia cardíaca.

La hipotensión postural sintomática es poco frecuente. En algunos pacientes, la reducción del control óptimo de la presión arterial puede requerir varias semanas de tratamiento. La interrupción brusca del tratamiento con enalapril no se ha asociado a un aumento rápido de la presión arterial.

La inhibición eficaz de la actividad de la ECA suele tener lugar de 2 a 4 horas después de la administración oral de una dosis única de enalapril. Generalmente, la acción antihipertensiva se detectó de una hora después con una reducción máxima observada de la presión arterial entre 4 a 6 horas después de la administración. La duración del efecto es dependiente de la dosis, pero que con las dosis recomendadas se ha visto que los efectos antihipertensivos y hemodinámicos se mantienen durante al menos 24 horas.

En estudios hemodinámicos realizados en pacientes con hipertensión esencial la disminución de la presión arterial vino acompañada de una reducción de la resistencia arterial periférica, con un aumento del gasto cardíaco y pocos cambios, o ninguno, en la frecuencia cardíaca. Tras la administración de enalapril se produjo del flujo sanguíneo renal; la tasa de filtración glomerular no cambió. No hubo indicios de retención de sodio o de agua. Sin embargo, generalmente la tasa de filtración glomerular aumentaron en aquellos pacientes que las tenían bajas antes del tratamiento.

En estudios clínicos a corto plazo en pacientes diabéticos y no diabéticos con nefropatía, se observaron disminuciones de la albuminuria, de la excreción urinaria de IgG y de la proteinuria total después de la administración de enalapril.

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y V NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso combinado de un inhibidor de la ECA con un antagonista de los receptores de la angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio llevado a cabo en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada de evidencias de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no demostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión comparado con la monoterapia.

Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar de un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de la angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.

### ***Lercanidipino***

Lercanidipino es un antagonista del calcio del grupo de las dihidropiridinas que inhibe el flujo de calcio transmembrana del músculo cardíaco y del músculo liso. El mecanismo de su acción antihipertensiva consiste en que produce un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, reduciendo así la resistencia periférica total. Debido a que su coeficiente de partición en la membrana es alto, lercanidipino tiene una acción antihipertensiva prolongada, y no produce efectos inotrópicos negativos porque tiene una elevada selectividad por los vasos sanguíneos.

Como la vasodilatación que produce lercanidipino ocurre de forma gradual, se han observado muy pocos casos de hipotensión aguda con taquicardia refleja en pacientes hipertensos.

Al igual que ocurre con otras 1,4-dihidropiridinas asimétricas, la actividad antihipertensiva de lercanidipino se debe principalmente a su enantiómero (S).

### **Enalapril/Lercanidipino**

La combinación de estas sustancias tiene un efecto antihipertensivo acumulativo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que cada componente por separado.

En un ensayo clínico pivotal fase III, a doble ciego, de adición realizado en 342 pacientes que no respondían a lercanidipino 10 mg (definidos como pacientes con PADS [presión arterial diastólica en sedestación] 95-114 y PASS [presión arterial sistólica en sedestación] 140-189 mmHg), la reducción del valor mínimo de PASS fue 5,4 mmHg mayor con la combinación de enalapril 10 mg/lercanidipino 10 mg que con lercanidipino 10 mg solo después de 12 semanas de tratamiento doble ciego (-7,7 mmHg frente a -2,3 mmHg,  $p < 0,001$ ). También la reducción del valor mínimo de PADS fue 2,8 mmHg mayor con la combinación que con la monoterapia (-7,1 mmHg frente a -4,3 mmHg,  $< 0,001$ ). El porcentaje de pacientes con respuesta al tratamiento resultó significativamente mayor con la terapia de combinación que con la monoterapia: el 41% frente al 24% ( $p < 0,001$ ) para PASS y el 35% frente al 24% ( $p = 0,032$ ) para PADS. Un porcentaje significativamente más alto de pacientes tratados con la combinación experimentó una normalización de PASS (el 39% frente al 22%,  $p < 0,001$ ) y de PADS (el 29% frente al 19%  $p = 0,023$ ) en comparación con los pacientes tratados con la monoterapia. En la fase de seguimiento abierta y a largo plazo de este estudio se permitió un ajuste de la dosis de la combinación enalapril 20 mg/lercanidipino 10 mg si la PA permanecía  $> 140/90$  mmHg: el ajuste se produjo en 133/221 pacientes y la PADS se normalizó en 1/3 de estos casos después del ajuste.

En un ensayo clínico pivotal, fase III, a doble ciego, de adición realizado en 327 pacientes que no respondían a enalapril 20 mg (definidos como pacientes con PADS 95-114 y PASS 140-189 mmHg), los pacientes que recibieron tratamiento con enalapril 20 mg/lercanidipino 10 mg alcanzaron una reducción significativamente mayor del valor mínimo de PASS (-9,8 frente a -6,7 mmHg,  $p = 0,013$ ) y del valor mínimo de PADS (-9,2 frente a -7,5 mmHg,  $p = 0,015$ ) que los que se sometieron a monoterapia. El porcentaje de pacientes con respuesta al tratamiento no resultó significativamente mayor con la terapia de combinación que con la monoterapia (el 53% frente al 43%,  $p = 0,076$ , para PADS y el 41% frente al 33%,  $p = 0,116$ , para PASS) y tampoco hubo un porcentaje significativamente mayor de pacientes tratados con la combinación que experimentó una normalización de PADS (el 48% frente al 37%,  $p = 0,055$ ) y de PASS (el 33% frente al 28%,  $p = 0,325$ ) en comparación con los pacientes que recibieron la monoterapia.

En un estudio doble ciego randomizado con placebo y con un control activo, y con un diseño factorial, llevado a cabo en 1.039 pacientes con hipertensión moderada (definidos como pacientes con PADS medida en la consulta 100-109 mmHg, PASS medida en la consulta  $< 180$  mmHg y PAD medida en casa  $\geq 85$  mmHg), los pacientes que recibieron tratamiento con enalapril 20 mg/lercanidipino 20 mg presentaron



reducciones significativamente mayores de PADS y PASS medidas en la consulta y en casa en comparación con los pacientes tratados con placebo ( $P < 0,001$ ). Se observaron diferencias clínicamente relevantes del cambio respecto al valor basal del valor mínimo de PADS medida en la consulta entre el tratamiento con la combinación 20 mg/20 mg (-15,2 mmHg,  $n=113$ ) y el tratamiento con enalapril 20 mg (-11,3 mmHg,  $P=0,004$ ,  $n=113$ ) o lercanidipino 20 mg (-13,0 mmHg,  $P=0,092$ ,  $n=113$ ) solos. Análogamente, se observaron diferencias clínicamente relevantes del cambio respecto al valor basal del valor mínimo de PASS medida en la consulta entre la terapia de combinación 20 mg/20 mg (-19,2 mmHg) y el tratamiento con lercanidipino 20 mg (-13,0 mmHg,  $P=0,002$ ) o enalapril 20 mg (-15,3 mmHg,  $P=0,055$ ) solos. También se observaron diferencias clínicamente relevantes de PAS y PAD medidas en casa. Se observó un incremento significativo del porcentaje de pacientes con respuesta al tratamiento para PADS (75%) y PASS (71%) con la terapia de combinación 20 mg/20 mg con respecto a placebo ( $P < 0,001$ ) y ambas monoterapias ( $P < 0,01$ ). Un mayor porcentaje de pacientes tratados con la terapia de combinación 20 mg/20 mg consiguió la normalización de la presión arterial (42%) con respecto a placebo (22%).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

No se han observado interacciones farmacocinéticas con la administración concomitante de enalapril y lercanidipino.

### Farmacocinética de enalapril

#### Absorción

Enalapril oral se absorbe rápidamente y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de una hora. Basándose en la cantidad de fármaco recuperado en la orina, se calcula que el 60% de enalapril administrado en comprimidos orales se absorbe. La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal no influye en la absorción de enalapril administrado por vía oral.

#### Distribución

Tras la absorción, enalapril oral se hidroliza rápidamente y en su mayor parte a enalaprilato, un potente inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. Enalaprilato alcanza concentraciones máximas en el suero entre 3 y 4 horas después de una dosis oral de maleato de enalapril. La semivida eficaz de acumulación de enalaprilato después del uso de varias concentraciones de enalapril vía oral es de 11 horas. En sujetos con función renal normal la concentración plasmática en el estado estacionario se alcanzó después de cuatro días de tratamiento.

Dentro del intervalo de concentraciones terapéuticamente relevantes, la unión de enalapril a las proteínas plasmáticas humana no superó el 60%.

#### Biotransformación

Aparte de la conversión a enalaprilato, no hay signos de que haya otra vía metabólica importante de enalapril.

#### Eliminación

El enalaprilato se excreta predominantemente por vía renal. Los compuestos principales presentes en la orina son enalaprilato, que representa alrededor del 40% de la dosis, y enalapril intacto (aproximadamente el 20%).

### Insuficiencia renal

La exposición a enalapril y a enalaprilato aumenta en los pacientes con insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina 40-60 ml/min), el AUC de enalaprilato en el estado de equilibrio tras la administración de 5 mg/día fue aproximadamente el doble que la observada en los pacientes con función renal normal. En los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de  $\leq 30$  ml/min), el AUC fue aproximadamente 8 veces mayor. En estos pacientes, la semivida efectiva de enalaprilato tras la administración de dosis múltiples de maleato de enalapril es más larga y el tiempo transcurrido hasta alcanzar el estado de equilibrio también es más largo (ver sección 4.2).

Enalaprilato puede eliminarse de la circulación general por hemodiálisis. La velocidad de aclaramiento en diálisis es 62 ml/min.

### Lactancia:

Después de una sola dosis oral de 20 mg administrados a cinco mujeres después del parto, el nivel pico promedio en leche de Enalapril fue de 1,7  $\mu\text{g/L}$  (rango de 0,54 a 5,9  $\mu\text{g/L}$ ) entre las 4 y 6 horas después de la dosis. El nivel pico promedio de Enalaprilato fue de 1,7  $\mu\text{g/L}$  (rango de 1,2 a 2,3  $\mu\text{g/L}$ ); los picos ocurrieron a distintos tiempos durante un período de 24 horas. Usando los datos de niveles pico en leche, el máximo estimado en un niño en periodo de lactancia exclusivamente sería del 0,16% de la dosis materna ajustada por peso. Una mujer que había estado tomando 10 mg de Enalapril diarios durante 11 meses tuvo un nivel pico de Enalapril en leche de 2  $\mu\text{g/L}$  a las 4 horas después de una dosis y un nivel pico de Enalaprilato de 0,75  $\mu\text{g/L}$  a las 9 horas después de la dosis. La cantidad total de Enalapril y Enalaprilato medidos en leche durante el periodo de 24 horas fue de 1,44  $\mu\text{g/L}$  y 0,63  $\mu\text{g/L}$  en leche respectivamente. Los niveles en leche de Enalaprilato fueron indetectables ( $<0,2$   $\mu\text{g/L}$ ) 4 horas después de una dosis única de 5 mg de enalapril en una mujer en período de lactancia y de 10 mg de enalapril en otras 2 mujeres en periodo de lactancia; no se determinaron niveles de Enalapril en leche materna.

### Farmacocinética de lercanidipino

#### Absorción

Lercanidipino se absorbe totalmente tras su administración oral y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de aproximadamente 1,5 a 3 horas.

Los perfiles de las concentraciones plasmáticas de los dos enantiómeros de lercanidipino son similares: el tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima es el mismo y la concentración plasmática máxima y el AUC son, como media, 1,2 veces superior para el enantiómero (S). Las semividas de eliminación de los dos enantiómeros son esencialmente iguales. No se ha observado interconversión de los dos enantiómeros *in vivo*.

Debido a que el metabolismo de primer paso es elevado, la biodisponibilidad absoluta de lercanidipino oral cuando se toma con las comidas es de aproximadamente el 10%. Sin embargo, la biodisponibilidad tras la ingestión en ayunas en voluntarios sanos es un tercio menor.

La biodisponibilidad de lercanidipino oral es cuatro veces mayor cuando se toma en las 2 horas siguientes a la ingestión de una comida rica en grasas. Por este motivo, el fármaco debe tomarse antes de las comidas.

#### Distribución

La distribución desde el plasma a los tejidos y a los órganos es rápida y extensa.

El grado de unión a las proteínas plasmáticas de lercanidipino es de más del 98%. Como las concentraciones de proteínas plasmáticas son menores de las normales en los pacientes con disfunción renal o hepática grave, la fracción libre del fármaco puede ser mayor en estos pacientes.

#### Biotransformación

La CYP3A4 metaboliza extensamente lercanidipino; el compuesto original no se detecta en la orina ni en las heces. Lercanidipino se convierte predominantemente a metabolitos inactivos y aproximadamente el 50% de la dosis se excreta por la orina.

Experimentos *in vitro* realizados en microsomas hepáticos humanos han demostrado que lercanidipino inhibe ligeramente las dos enzimas CYP3A4 y CYP2D6 en concentraciones 160 y 40 veces mayores que las concentraciones plasmáticas máximas que se alcanzan tras la administración de una dosis de 20 mg.

Además, estudios de interacciones realizados en seres humanos han demostrado que lercanidipino no modifica las concentraciones plasmáticas de midazolam, un substrato típico de la CYP3A4, ni las de metoprolol, un substrato típico de la CYP2D6. Por tanto, no cabe esperar que lercanidipino en dosis terapéuticas inhiba la biotransformación de los fármacos metabolizados por la CYP3A4 o la CYP2D6.

#### Eliminación

La eliminación se produce esencialmente mediante biotransformación.

Se ha calculado que la semivida de eliminación media de lercanidipino es de 8-10 horas, y debido a su elevado grado de unión a las membranas lipídicas, su actividad terapéutica dura 24 horas. No se ha observado que el fármaco se acumule tras la administración de dosis repetidas.

#### Linealidad/no-linealidad

Con la administración oral de lercanidipino, las concentraciones plasmáticas que se alcanzan no son directamente proporcionales a la dosis (cinética no lineal). Después de la administración de 10, 20 ó 40 mg, las concentraciones plasmáticas máximas fueron de una proporción de 1:3:8 y las áreas bajo las curvas de concentración plasmática-tiempo fueron de una proporción de 1:4:18, lo que indica que el metabolismo de primer paso se va saturando progresivamente. Por tanto, cuanto mayor es la dosis, mayor es la disponibilidad.

#### Información adicional sobre poblaciones especiales

Se ha demostrado que la farmacocinética de lercanidipino en pacientes ancianos y en pacientes con disfunción renal leve a moderada o con disfunción hepática leve a moderada es similar a la observada en la población general de pacientes. Las concentraciones del fármaco son mayores (aproximadamente un 70%) en los pacientes con disfunción renal grave o en los que necesitan diálisis. En los pacientes con disfunción hepática moderada a grave es probable que la biodisponibilidad sistémica de lercanidipino sea mayor, porque el fármaco normalmente se metaboliza extensamente en el hígado.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Combinación enalapril/lercanidipino

La toxicidad potencial de la combinación fija de enalapril y lercanidipino tras su administración oral se estudió en ratas durante períodos de hasta 3 meses y en dos tests de genotoxicidad. La combinación no alteró el perfil toxicológico de sus dos componentes.

Existen los siguientes datos para los componentes individuales, enalapril y lercanidipino.

## Enalapril

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre la farmacología de seguridad toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico

Los estudios de toxicidad reproductiva sugieren que enalapril no tiene efectos sobre la fertilidad y actividad reproductora en ratas y no es teratógeno. En un estudio en el que se trató a ratas hembras antes del apareamiento y durante la gestación, se produjo un aumento de la incidencia de muerte de las crías durante la lactancia. Se ha demostrado que el compuesto atraviesa la placenta y se elimina con la leche materna. Se ha demostrado que los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, como clase, inducen efectos adversos sobre desarrollo fetal tardío, produciendo incluso la muerte fetal y defectos congénitos que, sobre todo, afectan al craneo. Se han reportado casos de fetotoxicidad, retraso del crecimiento intrauterino y persistencia del ductus arterioso. Estas anomalías del desarrollo se cree que son en parte debidas a la acción directa de los inhibidores de la ECA sobre el sistema de angiotensina renina fetal y en parte debida a la isquemia resultante de la hipotensión maternal y disminución del flujo sanguíneo placenta-feto y de la liberación de nutrientes/oxígeno al feto.

## Lercanidipino

Los datos de los estudios no clínicos no muestran que haya un riesgo especial para los seres humanos, de acuerdo con los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva.

Los efectos más relevantes que se han observado en los estudios a largo plazo realizados en ratas y perros estaban relacionados, directa o indirectamente, con los efectos conocidos de las dosis elevadas de antagonistas del calcio, reflejando sobre todo una actividad farmacodinámica exagerada.

El tratamiento con lercanidipino no tuvo efectos sobre la fertilidad ni sobre la función reproductora en general en ratas, pero a dosis más elevadas, lercanidipino indujo pérdidas de pre y post- implantación y un retraso en el desarrollo fetal. No hubo evidencia de efectos teratogénicos en ratas y conejos; pero otras dihidropiridinas han producido efectos teratogénicos en animales. Lercanidipino produjo distocia cuando se administró a altas dosis (12 mg/kg/día) durante el parto.

La distribución de lercanidipino y/o sus metabolitos en animales gestantes y su excreción en la leche materna no ha sido investigada.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### *Núcleo:*

Povidona K30  
Ácido maléico  
Almidón glicolato sódico (tipo A) de patata  
Lactosa monohidrato  
Fumarato sódico de estearilo

#### *Recubrimiento pelicular:*

Hipromelosa  
Dióxido de titanio (E171)  
Talco  
Macrogol 6000

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

3 años.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blíster ( OPA/Al/PVC-lámina de Al)

Cajas con 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 y 100 comprimidos recubiertos con película en una caja.

**Blisters (OPA/Al/PVC-Lámina de Al), formato calendario: 14, 28, 56 o 98 comprimidos recubiertos con película por caja.**

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Noviembre 2013

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Mayo 2019