

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enalapril/ Lercanidipino ratiopharm 20 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de enalapril maleato y 10 mg de lercanidipino hidrocloreuro.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de amarillo claro a amarillos, redondos, biconvexos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes cuya presión arterial no esté adecuadamente controlada con enalapril 20 mg solo.

La combinación fija de Enalapril/ Lercanidipino ratiopharm 20 mg/10 mg no deberá usarse como tratamiento inicial de la hipertensión.

4.2. Posología y forma de administración

En pacientes cuya presión arterial no esté adecuadamente controlada con enalapril 20 mg solo, pueden ser tratados aumentando la dosis de enalapril en monoterapia o bien cambiar el tratamiento a Enalapril/Lercanidipino ratiopharm 20 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.

Posología

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 insuficiencia renal”).

Pacientes con insuficiencia renal

Enalapril/ Lercanidipino ratiopharm 20 mg/10 mg está contraindicado en pacientes con disfunción renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) o en pacientes en tratamiento de 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.

Pacientes con insuficiencia hepática

Enalapril/ Lercanidipino ratiopharm 20 mg/10 mg 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.

Población pediátrica

No existe un uso relevante de Enalapril/ Lercanidipino en la población pediátrica en la indicación de hipertensión.

Forma de administración

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento:

- El tratamiento debe ser administrado preferentemente por la mañana, al menos 15 minutos antes del desayuno.

Este medicamento no se deberá administrar con zumo de pomelo (ver secciones 4.3 y 4.5).

4.3. Contraindicaciones

Enalapril/ Lercanidipino ratiopharm 20 mg/10 mg no debe tomarse en:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a cualquier inhibidor de la ECA o a los bloqueantes de los canales del calcio tipo dihidropiridina o a cualquier otro componente de este medicamento.
- Antecedentes de angioedema asociado con tratamiento previo con inhibidor de la ECA
- Angioedema idiopático o hereditario.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6)
- Asociación con medicamentos que contengan aliskirén en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).
- Obstrucción del flujo ventricular 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 fuertes del CYP3A4 (ver sección 4.5)
 - ciclosporina (ver sección 4.5)
 - zumo de pomelo (ver sección 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 vómitos (ver sección 4.5). En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática. Ésta es más probable que ocurra en aquellos pacientes con grados más graves de insuficiencia cardíaca, como se refleja por el uso de altas dosis de diuréticos del asa, hiponatremia o insuficiencia renal funcional. En estos pacientes se debe empezar el tratamiento 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, se debe colocar al paciente en decúbito supino y, si es necesario, debe recibir una perfusión intravenosa de solución salina. 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 que tienen presión arterial normal o baja, puede ocurrir un descenso adicional de la presión arterial sistémica con enalapril. Este efecto es previsible y generalmente no obliga a interrumpir el tratamiento. Si la hipotensión se vuelve sintomática, puede ser necesario disminuir la dosis y/ o suspender la administración del diurético y/o enalapril.

Síndrome del seno enfermo

Se recomienda especial precaución en el uso de lercanidipino en pacientes con el síndrome del seno enfermo (sin marcapasos).

Disfunción ventricular izquierda y enfermedad cardíaca isquémica

Aunque estudios hemodinámicos controlados no revelaron 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 acción corta pueden estar asociadas a un riesgo cardiovascular elevado en pacientes con enfermedad isquémica coronaria. Aunque lercanidipino es de acción prolongada, 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

Se requiere precaución especial con enalapril cuando se inicia el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. El monitoreo rutinario del potasio sérico y de la creatinina son parte de la atención médica normal de estos pacientes en tratamiento con enalapril.

Se ha notificado insuficiencia renal asociada con el uso de enalapril, principalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca grave o insuficiencia renal subyacente, incluyendo estenosis de la arterial renal. Si se identifica inmediatamente y se trata de manera adecuada, la insuficiencia renal asociada al tratamiento con enalapril es normalmente reversible. Algunos pacientes hipertensos sin enfermedad renal pre-existente aparente, han desarrollado un aumento de la urea sanguínea y creatinina al administrarse enalapril de manera simultánea con un diurético. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de enalapril y/o suspender la administración del diurético. Esta situación deberá plantear la posibilidad de que exista una estenosis de la arterial renal (ver sección 4.4, Hipertensión renovascular).

Hipertensión renovascular

Existe un incremento del riesgo de sufrir hipotensión e insuficiencia renal cuando pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un único riñón funcional reciben tratamiento con un inhibidor de la ECA. La pérdida de la función renal puede producirse con cambios leves de la creatinina sérica. En estos pacientes, el tratamiento deberá iniciarse bajo estricta supervisión médica y con dosis bajas y ajuste cuidadoso de la dosis y control de la función renal.

Trasplante renal

No hay experiencia en el uso de lercanidipino o enalapril en pacientes que se hayan sometido recientemente a un trasplante renal. Por tanto, no está recomendado el tratamiento de estos pacientes con Enalapril/ Lercanidipino ratiopharm 20 mg/10 mg.

Insuficiencia hepática

El efecto hipotensor 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 colestásica o hepatitis y progresa hasta necrosis hepática fulminante, y en ocasiones, la muerte. Se desconoce el mecanismo subyacente de este síndrome. Los pacientes que reciben inhibidores de la ECA, que presenten

ictericia o un aumento significativo de las enzimas hepáticas deben suspender el tratamiento con un inhibidor de la ECA y se someterán a un seguimiento médico adecuado.

Neutropenia/ agranulocitosis

Se ha comunicado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes recibiendo inhibidores de la ECA. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, la neutropenia es rara. Enalapril debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con enfermedad vascular del colágeno, tratamiento con inmunosupresores, tratamiento con alopurinol, procainamida o los que presentan una combinación de estas complicaciones, especialmente si la función renal estaba alterada previamente. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves, y en pocos casos no respondieron al tratamiento intensivo con antibióticos. Si se utiliza enalapril en estos pacientes, se recomienda que se sometan a controles periódicos del recuento de leucocitos, y se les deberá dar instrucciones para que notifiquen cualquier signo de infección que experimenten.

Hipersensibilidad/ edema angioneurótico

Se ha comunicado 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. En estos casos, se deberá suspender la administración de enalapril inmediatamente y se establecerá una vigilancia adecuada para garantizar la completa resolución de los síntomas antes de dar de alta al paciente. Incluso en aquellos casos en los que la inflamación se limita únicamente a la lengua, sin que aparezca dificultad respiratoria, los pacientes pueden precisar una observación prolongada, ya que el tratamiento con antihistamínicos y corticosteroides puede ser insuficiente.

Muy raramente, se han notificado fallecimientos a consecuencia del angioedema asociado a edema de laringe o de lengua. Los pacientes con la lengua, glotis o laringe afectadas son propensos a experimentar obstrucción de las vías respiratorias, especialmente aquellos con antecedentes de cirugía de estas vías.

Cuando la lengua, glotis o laringe están afectadas, es probable que se obstruyan las vías aéreas, por lo que se deberá administrar de forma inmediata un tratamiento adecuado, que puede incluir una solución subcutánea de adrenalina 1:1.000 (de 0,3 ml a 0,5 ml) y/o medidas para garantizar una vía de aire abierta.

Se ha descrito que los pacientes de raza negra que reciben inhibidores de la ECA presentan una mayor incidencia de angioedema que los de raza blanca.

Los pacientes con antecedentes de edema no relacionado con un tratamiento con inhibidores de la ECA, pueden tener un mayor riesgo de experimentar angioedema mientras se les administra un inhibidor de la ECA (ver también sección 4.3).

Uso concomitante de inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Los pacientes que toman tratamiento concomitante con inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) pueden tener un mayor riesgo de angioedema (p. ej., hinchazón de las vías aéreas o la lengua, con o sin deterioro respiratorio) (ver sección 4.5).

Reacciones anafilactoides durante la desensibilización a venenos de himenópteros

Raramente, pacientes que reciben inhibidores de la ECA durante la desensibilización con veneno de himenópteros han sufrido reacciones anafilactoides potencialmente mortales. Estas reacciones se evitaron suspendiendo temporalmente el tratamiento con el inhibidor de la ECA antes de cada dosis de desensibilización.

Reacciones anafilactoides durante la aféresis con LDL

Raramente, algunos pacientes que reciben inhibidores de la ECA durante una aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con dextrano sulfato han experimentado reacciones anafilactoides potencialmente mortales. Estas reacciones se evitaron mediante la suspensión temporal del tratamiento con el inhibidor de la ECA antes de cada aféresis.

Hipoglucemia

Se aconsejaron a los pacientes diabéticos tratados con agentes antidiabéticos orales o insulina que empiezan a tomar un inhibidor de la ECA, que controlen estrechamente la hipoglucemia, especialmente durante el primer mes de uso combinado (ver sección 4.5).

Tos

Se ha comunicado la aparición de tos asociada al uso de inhibidores de la ECA. La tos es característicamente no productiva y persistente y desaparece tras la suspensión del tratamiento. La tos inducida por inhibidores de la ECA también deberá considerarse como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Cirugía/ anestesia

En pacientes sometidos a operaciones de cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que provocan hipotensión, enalapril bloquea la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensadora de renina. Si se produce hipotensión y se considera que es debida a este mecanismo, se puede corregir mediante la expansión del volumen plasmático.

Hiperpotasemia

Se han observado incrementos del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo enalapril. Los factores de riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, acontecimientos intercurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardiaca aguda, acidosis metabólica y el uso concomitante con diuréticos ahorradores de potasio, (p.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 a elevaciones de potasio sérico (p.ej., heparina y cotrimoxazol, llamado también trimetoprima/sulfametoxazol).

El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, especialmente en pacientes con un deterioro de la función renal, puede producir un incremento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede producir arritmias graves, en ocasiones mortales. Si el uso concomitante de enalapril y cualquiera de los agentes mencionados anteriormente se considera conveniente, éstos se deben utilizar con precaución y con un control frecuente del potasio sérico (ver sección 4.5).

Litio

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

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

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

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta 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 la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

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 de la esperada (ver sección 4.5).

Diferencias étnicas

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

Embarazo

Enalapril/ Lercanidipino ratiopharm 20 mg/10 mg no está recomendado durante el embarazo.

Durante el embarazo no se debe iniciar el tratamiento con inhibidores de la ECA como enalapril. Excepto 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 durante el embarazo. Cuando se diagnostique el embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente, y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

El uso de lercanidipino no está recomendado durante el embarazo o en mujeres potencialmente fértiles (ver sección 4.6).

Lactancia

El uso de Enalapril/ Lercanidipino ratiopharm 20 mg/10 mg no está recomendado durante la lactancia (ver sección 4.6).

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de esta asociación no ha sido demostrada 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).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El efecto antihipertensivo de Enalapril/Lercanidipino ratiopharm 20 mg/10 mg puede ser potenciado por otros medicamentos que disminuyen la presión arterial tales como diuréticos, beta-bloqueantes, alfa-bloqueantes y otras sustancias.

Además, se han observado las siguientes interacciones con uno u otro de los constituyentes del producto combinado.

Enalapril maleato

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Los datos de los ensayos clínicos han mostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, bloqueantes del receptor de la angiotensina II o aliskirén se asocia a una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un único agente que actúa sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio

Los inhibidores de la ECA reducen la pérdida de potasio inducida por los diuréticos. 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. 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).

Diuréticos (tiazidas o diuréticos del asa)

El tratamiento previo con dosis elevadas de diuréticos puede producir la reducción del volumen plasmático y riesgo de hipotensión cuando se inicia el tratamiento con enalapril (ver sección 4.4). Los efectos

hipotensivos se pueden reducir suspendiendo la administración del diurético, aumentando el volumen plasmático o la ingesta de sal o iniciando el tratamiento con una dosis baja de enalapril.

Otros fármacos antihipertensivos

El uso concomitante de estos agentes puede aumentar los efectos hipotensivos de enalapril. El uso concomitante con nitroglicerina y otros nitratos, u otros vasodilatadores, puede reducir aún más la presión arterial.

Litio

Se han comunicado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y efectos tóxicos durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos con inhibidores de la ECA puede aumentar las concentraciones séricas de litio y por tanto 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).

Antidepresivos tricíclicos/ neurolépticos, anestésicos/narcóticos

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

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

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), 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 AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de COX-2.

La administración conjunta de AINEs (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 personas de edad avanzada o pacientes que tienen el volumen circulante reducido, incluidos aquellos en tratamiento con diuréticos). Por tanto, la combinación deberá administrarse con precaución en pacientes con la función renal comprometida. Se hidratará a los pacientes de manera adecuada y se deberá considerar la vigilancia de la función renal al inicio del tratamiento concomitante, y posteriormente, de forma periódica.

Oro

Raramente se ha comunicado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen enrojecimiento facial, náusea, vómitos e hipotensión) en pacientes en tratamiento concomitante con oro inyectable (sodio aurotiomolato) y un inhibidor de la ECA incluyendo enalapril.

Simpaticomiméticos

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

Antidiabéticos

Estudios epidemiológicos han sugerido que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulina, antidiabéticos orales) pueden producir un aumento del efecto hipoglucemiante, con el consiguiente riesgo de que se produzca hipoglucemia. Este fenómeno parece ser más probable que ocurra durante las primeras semanas de tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 4.8).

Alcohol

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

Ácido acetilsalicílico, trombolíticos y beta-bloqueantes

Enalapril puede administrarse concomitantemente de manera segura con ácido acetilsalicílico (a dosis cardiológicas), trombolíticos y beta-bloqueantes.

Inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Los pacientes que toman tratamiento concomitante con inhibidores de mTOR pueden tener un mayor riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

Cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol)

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

Lercanidipino

Inhibidores del CYP3A4

Dado que lercanidipino es metabolizado por el enzima CYP3A4, tanto los inhibidores como los inductores de este enzima administrados junto a lercanidipino pueden interactuar con su metabolismo y eliminación. Está contraindicada la combinación de lercanidipino e inhibidores potentes del CYP3A4 (ej: ketoconazol, itraconazol, ritonavir, eritromicina, troleandomicina) (ver sección 4.3)

Un estudio de interacción con ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, mostró un marcado aumento en los niveles plasmáticos de lercanidipino (un aumento 15 veces superior en la AUC y 8 veces superior en la Cmax para el eutómero S-lercanidipino).

Ciclosporina

No deben administrarse juntos ciclosporina y lercanidipino (ver sección 4.3).

Se ha observado concentraciones plasmáticas aumentadas para ambos fármacos después de la administración concomitante. Un estudio en voluntarios jóvenes sanos no mostró cambios en los niveles plasmáticos de lercanidipino cuando ciclosporina se administró 3 horas después de la ingesta de lercanidipino, pero el AUC de ciclosporina aumentó en un 27%. La co-administración de lercanidipino con ciclosporina causó un aumento 3 veces superior de los niveles plasmáticos 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 puede potenciar el efecto de los antihipertensivos con acción vasodilatadora (ver sección 4.4).

Sustratos del CYP3A4

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

Inductores del CYP3A4

El uso concomitante de lercanidipino con inductores del CYP3A4 tales como anticonvulsivos (ej: fenitoína, 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 co-administración de 20 mg de lercanidipino en pacientes tratados crónicamente con β -metildigoxina 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 digoxina de un 33%, 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

La administración concomitante en voluntarios de edad avanzada de 20 mg de midazolam vía oral, incrementó la absorción de lercanidipino (alrededor de un 40%) y descendió la velocidad de absorción (t_{max} 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 de 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 al mismo tiempo que medicamentos bloqueantes de receptores beta-adrenérgicos.

Cimetidina

La administración conjunta de una dosis de 800 mg diarios de cimetidina no causa modificaciones significativas en los niveles plasmáticos de lercanidipino, pero se requiere precaución a dosis más elevadas debido a que la biodisponibilidad de lercanidipino, y por tanto su efecto hipotensor, puede verse incrementado.

Fluoxetina

Un estudio de interacción con fluoxetina (inhibidor del CYP2D6 y CYP3A4) llevado a cabo en voluntarios sanos dentro del rango de 65 ± 7 años (media ± d.e.) no mostró una modificación clínicamente relevante en la farmacocinética de lercanidipino.

Simvastatina

Cuando se administró conjuntamente y repetidamente 20 mg de lercanidipino con 40 mg de simvastatina, la AUC de lercanidipino no se modificó significativamente, mientras que la AUC de la simvastatina se incrementó en un 56% y para su principal metabolito activo β-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 en 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

Para enalapril

El uso de inhibidores de la ECA (enalapril) no está recomendado durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de inhibidores de la ECA (enalapril) está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica en relación al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con un inhibidor 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 los inhibidores de la ECA, y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a un inhibidor de la ECA durante el segundo y tercer trimestre de embarazo induce fetotoxicidad (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3). Se ha observado oligohidramnios materno, que presumiblemente es el reflejo de una disminución de la función renal fetal y que puede desembocar en contracciones de las extremidades, deformaciones craneofaciales y desarrollo pulmonar hipoplásico. Si la exposición a un inhibidor de la ECA ha tenido lugar a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una revisión ecográfica de la función renal y del cráneo. Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ECA deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Para lercanidipino

Estudios en animales con lercanidipino no han mostrado efectos teratogénicos, pero sí se han observado 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 o en mujeres potencialmente fértiles, a menos que utilicen un método anticonceptivo eficaz.

Enalapril y lercanidipino en asociación

No existen datos, o éstos son limitados, acerca del uso de maleato de enalapril/lercanidipino hidrocloreuro en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes en los que respecta a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Enalapril/Lercanidipino ratiopharm 20 mg/10 mg no se deberá utilizar en el segundo y tercer trimestres del embarazo. Su uso no se recomienda en el primer trimestre de embarazo, ni en mujeres potencialmente fértiles que no utilicen un método anticonceptivo.

Lactancia

Para 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 ratiopharm 20 mg/10 mg 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 ratiopharm 20 mg/10 mg en una madre que esté dando el pecho puede considerarse si este tratamiento se considera necesario para la madre y se vigila que no se producen efectos adversos en el niño.

Para lercanidipino

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

Enalapril y lercanidipino en asociación

En consecuencia, Enalapril/Lercanidipino ratiopharm 20 mg/10 mg no se deberá usar durante la lactancia.

Fertilidad

En algunos pacientes tratados con bloqueantes de los canales del calcio se han notificado 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

Enalapril/ Lercanidipino ratiopharm tiene una influencia muy pequeña sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. 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 enalapril/ 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 a dosis de 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg y 20 mg/20 mg. 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 enalapril/ 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 / lercanidipino 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg y 20 mg/20 mg 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 ($\geq 1/10$), 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 ($<1/10.000$) y no conocidas (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes	Trombocitopenia
Raros	Disminución de la hemoglobina
Trastornos del sistema inmune	
Raros	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes	Hiperpotasemia
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareo, cefalea
Poco frecuentes	Mareo postural
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Vértigo
Raros	Acúfenos
Trastornos cardiacos	
Poco frecuentes	Taquicardia, palpitaciones
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Sofoco, hipotensión
Raros	Colapso circulatorio
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Frecuentes	Tos
Raros	Garganta seca, dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	

Poco frecuentes	Dolor abdominal, estreñimiento, náuseas
Raros	Dispepsia, edema labial, alteraciones de la lengua, diarrea, boca seca, gingivitis
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes	Aumento de la ALT, aumento de la AST
Trastornos cutáneos y subcutáneos	
Poco frecuentes	Eritema
Raros	Angioedema, inflamación de la cara, dermatitis, erupción cutánea, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Poco frecuentes	Artralgia
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Polaquiuria
Raros	Nocturia, poliuria
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	
Raros	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes	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 solo

Entre las reacciones adversas comunicadas para enalapril están:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Poco frecuentes: anemia (incluyendo anemia aplásica y anemia hemolítica)

Raras: neutropenia, disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, trombocitopenia, agranulocitosis, depresión de la médula ósea, pancitopenia, linfadenopatía, enfermedades autoinmunes.

Trastornos endocrinos:

Frecuencia no conocida: síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Poco frecuentes: hipoglucemia (ver sección 4.4.).

Trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos:

Frecuentes: cefaleas, depresión

Poco frecuentes: confusión, somnolencia, insomnio, nerviosismo, parestesia, vértigo

Raras: sueños anormales, trastornos del sueño

Trastornos oculares:

Muy frecuentes: visión borrosa

Trastornos cardiacos y vasculares

Muy frecuentes: mareos

Frecuentes: hipotensión (incluyendo hipotensión ortostática), síncope, dolor torácico, alteraciones del ritmo, angina de pecho, taquicardia

Poco frecuentes: hipotensión ortostática, palpitaciones, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular*, posiblemente secundario a una excesiva hipotensión en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4.)

Raras: fenómeno de Raynaud

*Las tasas de incidencia fueron comparables a las de los grupos tratado 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, broncoespasmo/asma

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

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náuseas

Frecuentes: diarrea, dolor abdominal, alteraciones del sentido del gusto

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

Raras: estomatitis/ úlcera aftosa, glositis

Muy raras: angioedema intestinal

Trastornos hepato biliares:

Raras: insuficiencia hepática, hepatitis (hepatocelular o colestásica), hepatitis que incluye necrosis hepática, colestasis (incluyendo ictericia)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: exantema, hipersensibilidad/ edema angioneurótico: se ha notificado edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe (ver sección 4.4.)

Poco frecuentes: diaforesis, prurito, urticaria, alopecia

Raras: eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrólisis 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, prueba de ANA positiva, aumento de la VSG, eosinofilia y leucocitosis. También pueden aparecer erupción cutánea, fotosensibilidad u otras manifestaciones dermatológicas.

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: disfunción renal, insuficiencia renal, proteinuria

Raras: oliguria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Poco frecuentes: impotencia

Raras: ginecomastia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: astenia

Frecuentes: fatiga

Poco frecuentes: calambres musculares, sofocos, acúfenos, malestar general, fiebre

Exploraciones complementarias:

Frecuentes: hiperpotasemia, aumento de la creatinina sérica

Poco frecuentes: aumento de la urea sanguínea, hiponatremia

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

Lercanidipino solo

Las reacciones adversas ocurren en aproximadamente un 1,8 % de los pacientes tratados.

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: cefaleas, 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 del tejido subcutáneo:

Raras: exantema

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Raras: mialgia

Trastornos renales y urinarios:

Raras: poliuria

Trastornos generales y reacciones 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 de medicamentos 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: [https:// www.notificaram.es](https://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. Se han descrito niveles séricos de enalaprilato 100 y 200 veces superiores a los observados habitualmente después de la administración de dosis terapéuticas, tras la toma de 300 mg y 440 mg de enalapril, respectivamente.

Al igual que con otras dihidropiridinas, se puede esperar que la sobredosis de lercanidipino provoque vasodilatación periférica excesiva con hipotensión 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 una infusión intravenosa de solución salina. Si se produce hipotensión, se deberá colocar a los pacientes en la posición de shock. También puede considerarse el uso de una perfusión de angiotensina II y/o de catecolaminas intravenosas, si se dispone de ellas. Si el paciente ha ingerido los comprimidos hace poco, deben tomarse medidas para eliminar el maleato de enalapril (p.ej., inducir el vómito, lavado gástrico, administración de sustancias absorbentes o de sulfato de sodio). El enalaprilato puede eliminarse de la circulación mediante hemodiálisis (ver sección 4.4). Está indicado colocar un marcapasos si el paciente tiene bradicardia resistente al tratamiento. Hay que vigilar continuamente las constantes vitales, los electrolitos séricos y la creatinina.

Con lercanidipino, en el caso de producirse hipotensión grave, bradicardia y pérdida de la conciencia, el soporte cardiovascular puede ser útil, con la administración de atropina por vía intravenosa para contrarrestar la bradicardia.

Dado que la duración de la acción farmacológica de lercanidipino es prolongada, debe vigilarse el estado cardiovascular de los pacientes que han tomado una sobredosis durante 24 horas como mínimo. No existe información sobre la utilidad de la diálisis. Como el fármaco es muy lipófilo, es muy improbable que sus concentraciones plasmáticas sean un indicador de la duración de la fase de riesgo. Puede que la diálisis no sea eficaz.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la ECA y bloqueantes de los canales de calcio: enalapril y lercanidipino.

Código ATC: C09BB02

Enalapril/ Lercanidipino ratiopharm 20 mg/10 mg es una combinación fija de un inhibidor de la ECA (enalapril) y un bloqueante de los canales de calcio (lercanidipino), son compuestos antihipertensivos con mecanismos de acción complementarios, que se utiliza para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial.

Enalapril

Maleato de enalapril es la sal maleato de enalapril, un derivado de dos amionácidos, L-alanina y L-prolina. La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de angiotensina I en la sustancia vasopresora angiotensina II. Después de su absorción, enalapril es hidrolizado a enalaprilato, que inhibe la ECA. La inhibición de la ECA hace que disminuyan las concentraciones plasmáticas de angiotensina II, que lleva a un aumento de la actividad de la renina plasmática (debido a la desaparición de la retroalimentación negativa que modula la liberación de renina) y reduce la secreción de aldosterona.

Como la ECA es idéntica a la cininasa II, enalapril puede también inhibir la degradación de la bradicinina, un potente péptido vasopresor. Sin embargo, se desconoce la importancia de este mecanismo para los efectos terapéuticos de enalapril.

Aunque el mecanismo por el cual enalapril reduce la presión arterial se atribuye principalmente a la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona, enalapril es antihipertensivo incluso en pacientes con bajos niveles de renina.

La administración de enalapril a pacientes hipertensivos reduce la presión arterial en decúbito supino y en bipedestación sin incrementar significativamente la frecuencia cardíaca.

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

La inhibición eficaz de la actividad de la ECA normalmente ocurre entre 2 a 4 horas después de la administración oral de una dosis única de enalapril. El inicio de la acción antihipertensiva tiene lugar generalmente después de 1 hora y la reducción máxima de la presión arterial se observa entre 4 a 6 horas después de la administración. La duración de la acción depende de la dosis, pero se ha observado que con las dosis recomendadas los efectos antihipertensivos y hemodinámicos se mantienen durante al menos 24 horas.

En estudios hemodinámicos realizados en pacientes con hipertensión esencial la reducción de la presión arterial se vio 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 un incremento del flujo sanguíneo renal; la tasa de filtración glomerular no varió. No se observaron signos de retención de sodio o de agua. Sin embargo, generalmente las tasas 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 VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia 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 mostraron 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 enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de 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 aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de 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 aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

Lercanidipino

Lercanidipino es un antagonista del calcio perteneciente al grupo de las dihidropiridinas e inhibe el flujo de entrada de calcio a través de la membrana plasmática al interior del músculo cardíaco y del músculo liso. El mecanismo de su efecto antihipertensivo se fundamenta en un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, de manera que disminuye la resistencia periférica total. A pesar de su corta semivida plasmática, lercanidipino presenta una actividad antihipertensiva prolongada debido a su elevado coeficiente de partición en la membrana, y carece de efectos inotrópicos negativos por su elevada selectividad vascular.

Puesto que la vasodilatación producida por lercanidipino presenta un inicio gradual, raramente se ha observado 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.

- Combinación enalapril/ lercanidipino 10 mg/ 10 mg

En un ensayo clínico pivotal fase III, 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.

- Combinación enalapril/ lercanidipino 20 mg/10 mg

En un ensayo clínico pivotal, fase III, 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.

- Combinación enalapril/ lercanidipino 20 mg/20 mg

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 PASS y PAD medidas en casa. Se observó un incremento significativo del porcentaje de pacientes con repuesta 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 en la administración concomitante de enalapril y lercanidipino.

Farmacocinética de enalapril

Absorción

Enalapril oral se absorbe rápidamente, con concentraciones séricas máximas de enalapril que se alcanzan en la primera hora. En base a la recuperación urinaria, el grado de absorción de enalapril desde enalapril maleato oral es de aproximadamente un 60%. La absorción de enalapril oral no está afectada por la presencia de comida en el tracto gastrointestinal.

Distribución

Después de la absorción, enalapril oral es rápida y extensamente hidrolizado a enalaprilato, un potente inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. Las concentraciones séricas máximas de enalaprilato ocurren 4 horas después de la dosis oral de enalapril maleato. La semivida eficaz de acumulación de enalapril después del uso de múltiples dosis de enalapril oral es 11 horas. En sujetos con función renal normal las concentraciones de enalaprilato se alcanzaron después de 4 días de tratamiento.

En el rango de concentraciones terapéuticamente relevantes, el grado de unión a las proteínas plasmáticas de enalapril en los seres humanos no es superior al 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 de 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 ≤ 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 dosis oral única de 20 mg en 5 mujeres después del parto, la concentración máxima 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. La concentración máxima promedio de enalaprilato fue de 1,7 $\mu\text{g/L}$ (rango de 1,2 a 2,3 $\mu\text{g/L}$); las concentraciones máximas ocurrieron a distintos tiempos durante un periodo de 24 horas. Usando los datos de las concentraciones máximas en leche, la ingesta máxima estimada en un niño que se alimenta exclusivamente con leche materna 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 una concentración máxima de enalapril en leche de 2 $\mu\text{g/L}$ a las 4 horas después de una dosis y una concentración máxima de enalaprilato de 0,75 $\mu\text{g/L}$ alrededor de 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 $\mu\text{g/L}$ 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 periodo de lactancia y de 10 mg de enalapril en otras 2 mujeres en periodo de lactancia; no se determinaron niveles de enalapril.

Farmacocinética de lercanidipino

Absorción

Lercanidipino se absorbe completamente después de la administración oral y los niveles plasmáticos máximos se alcanzan después de aproximadamente 1,5 – 3 horas.

Los dos enantiómeros de lercanidipino muestran un perfil similar de las concentraciones en plasma: 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 en pacientes que no están en ayunas es de aproximadamente el 10%. Sin embargo, la biodisponibilidad tras la ingestión en ayunas en voluntarios sanos se reduce a 1/3.

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 al 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 interacción realizados en seres humanos han demostrado que lercanidipino no modifica las concentraciones plasmáticas de midazolam, un sustrato típico de la CYP3A4, ni las de metoprolol, un sustrato 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 terminal 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 los pacientes ancianos y en los 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 de 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

Según los datos no clínicos de estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinógeno, enalapril no supone un riesgo especial para los seres humanos.

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 el desarrollo fetal tardío, produciendo incluso la muerte fetal y defectos congénitos que, sobre todo, afectan al cráneo. 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 renina-angiotensina 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 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 general en ratas, pero a dosis más elevadas, lercanidipino indujo pérdidas 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 del comprimido

Celulosa microcristalina

Hidrogenocarbonato de sodio

Almidón pregelatinizado de maíz

Carboximetilalmidón sódico de patata (tipo IA)

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Hipromelosa

Macrogol 6000

Talco

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster poliamida-aluminio-PVC/aluminio

Envases de 14, 28, 30, 50, 56 y 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.

C/ Anabel Segura 11 Edificio Albatros B 1ª planta
Alcobendas 28108, Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Abril 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2017