

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enalapril/ Lercanidipino Sandoz 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 (equivalente a 15,29 mg de enalapril) y 10 mg de lercanidipino hidrocloreuro (equivalente a 9,44 mg de lercanidipino).

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 Sandoz 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 Sandoz 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.

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

El tratamiento debe ser administrado preferentemente por la mañana. Este medicamento no debe administrarse con zumo de pomelo (ver secciones 4.3 y 4.5).

Pacientes de edad avanzada : la dosis dependerá de la función renal de los pacientes (ver “Uso en insuficiencia renal”).

Población pediátrica : Dado que no hay experiencia en pacientes menores de 18 años, no se recomienda actualmente su uso en niños y adolescentes.

Uso en insuficiencia renal: Enalapril/ Lercanidipino Sandoz 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.

Uso en insuficiencia hepática : Enalapril/ Lercanidipino Sandoz 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.

4.3. Contraindicaciones

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

- Hipersensibilidad a los principios activos (enalapril o lercanidipino), a cualquier inhibidor de la ECA o cualquier bloqueante de los canales del calcio derivados de dihidropiridina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6)
- Obstrucción del flujo ventricular izquierdo, incluyendo estenosis aórtica
- Insuficiencia cardiaca 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)
- Antecedentes de angioedema asociado con tratamiento previo con inhibidor de la ECA
- Angioedema idiopático o hereditario.
- El uso concomitante de Enalapril/ Lercanidipino Sandoz con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipotensión sintomática

Se requiere monitorizar cuidadosamente cuando se administra enalapril en:

- Hipotensión severa con presión arterial sistólica menor de 90 mmHg.
- Insuficiencia cardiaca descompensada.

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 cardiaca, 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 cardiaca, 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 cardiaca 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 cardiaca 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 es parte de la atención médica normal de estos pacientes en tratamiento con enalapril.

Se ha comunicado insuficiencia renal asociada con el uso de enalapril, especialmente en pacientes con insuficiencia cardiaca grave o insuficiencia renal subyacente, incluyendo estenosis de la arterial renal. Si se diagnostica rápidamente y se trata adecuadamente, la insuficiencia renal asociada al tratamiento con enalapril es normalmente reversible.

En algunos pacientes hipertensos sin enfermedad renal pre-existente, la combinación de enalapril con diuréticos puede conducir a un aumento de la urea sanguínea y creatinina. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de enalapril y/o suspender la administración del diurético. En estos casos, debe ser considerada la posibilidad de estenosis de la arterial renal subyacente (ver sección 4.4, Hipertensión renovascular).

Hipertensión renovascular

Pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un único riñón funcionando están particularmente en riesgo de desarrollar hipotensión o insuficiencia renal en el tratamiento con inhibidores de la ECA. En estos pacientes, el tratamiento deber iniciarse bajo estricta supervisión médica con dosis bajas y ajuste cuidadoso de la dosis. La función renal deber ser evaluada al principio y controlada durante todo el tratamiento.

Trasplante renal

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

Insuficiencia hepática

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

En raras ocasiones, se ha observado con el tratamiento con inhibidores de la ECA un síndrome que comienza con ictericia colestásica y progresa a necrosis hepática fulminante (algunas veces fatal). El mecanismo de este síndrome no está claro. Los pacientes que desarrollen ictericia o un marcado aumento en las enzimas hepáticas con inhibidores de la ECA deben interrumpir el tratamiento y se les debe administrar un tratamiento adecuado.

Neutropenia/ agranulocitosis

Se ha comunicado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. En pacientes con función renal normal y sin factores de riesgo particulares, la neutropenia es rara. Enalapril debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con enfermedad vascular del colágeno, en aquellos bajo tratamiento con inmunosupresores, alopurinol, procainamida o si varios de estos factores de riesgo están presentes, especialmente en insuficiencia de la función renal preexistente. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves, que en pocos casos no respondieron al tratamiento intensivo con antibióticos. Si se utiliza enalapril en estos pacientes, se recomienda monitorización regular de leucocitos y los pacientes deben ser instruidos para informar sobre cualquier signo de infección a su médico.

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 debe suspender de inmediato la administración de enalapril. El paciente debe ser vigilado cuidadosamente hasta asegurarse la completa resolución de los síntomas antes de darle de alta. En aquellos casos en los que el edema se ha limitado a la cara y los labios, los síntomas generalmente se han resuelto sin ningún tratamiento. Sin embargo, la administración de antihistamínicos ha sido útil para aliviar los síntomas.

El edema angioneurótico que afecta a la laringe puede ser mortal. Si afecta a la lengua, la glotis o la laringe puede provocar obstrucción respiratoria, por lo que se debe administrar rápidamente el tratamiento apropiado (eje: administración subcutánea de adrenalina (diluida 1:1.000) 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 otra raza.

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

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 pueden evitar suspendiendo temporalmente el tratamiento con el inhibidor de la ECA antes de cada aféresis.

Diabéticos

En pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina, se debe vigilar estrechamente el control glucémico durante el primer mes de tratamiento con un inhibidores 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 pacientes sometidos a operaciones de cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que provocan hipotensión, enalapril inhibe la formación de angiotensina II que se produciría debido a una liberación compensadora de renina. Si se desarrolla hipotensión como resultado de este mecanismo, se puede corregir aumentando el volumen plasmático.

Hiperpotasemia

Se ha observado un aumento en el potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo enalapril. Los factores de riesgo para la hiperpotasemia son: insuficiencia renal, diabetes mellitus, tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio así como el tratamiento concomitante con otros medicamentos que pueden conducir a un aumento de los valores séricos de potasio (ej: heparina). Si está indicado el uso concomitante de una de las sustancias antes mencionadas, el potasio sérico debe controlarse regularmente.

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).

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 aliskiren 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 aliskiren (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.

Otros medicamentos no recomendados

Generalmente no se recomienda el uso de este medicamento en combinación con litio, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio y estramustina (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 Sandoz 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 ni en mujeres que estén planeando quedarse embarazadas (ver sección 4.6).

Lactancia

El uso de Enalapril/ Lercanidipino Sandoz 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 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).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El efecto antihipertensivo de Enalapril/Lercanidipino Sandoz 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

Algunas sustancias activas o clases terapéuticas pueden favorecer el desarrollo de la hiperpotasemia: sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, inhibidores de la angiotensina II, antiinflamatorios no esteroideos, heparinas (bajo peso molecular o no fraccionadas), ciclosporina y tacrolimus, trimetoprim.

La aparición de hiperpotasemia puede depender de la existencia de factores de riesgo asociados.

Este riesgo se incrementa en las combinaciones con los medicamentos arriba mencionados.

Combinaciones no recomendadas

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, 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).

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).

Estramustina

Existe riesgo de incremento de reacciones adversas tales como el edema angioneurótico (angioedema) (ver sección 4.4).

Combinaciones que requieren precauciones para su uso

Antidiabéticos

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

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 puede reducir el efecto hipotensor suspendiendo la administración del diurético, aumentando el volumen o la ingesta de sal o iniciando el tratamiento con una dosis baja de enalapril.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

El tratamiento crónico con AINEs puede reducir el efecto antihipertensivo del inhibidor de la ECA. Los AINEs y los inhibidores de la ECA ejercen un efecto aditivo sobre el incremento de 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 deshidratados.

Baclofeno

El efecto antihipertensivo se incrementa. Monitorizar la presión arterial y adaptar la dosis del antihipertensivo si fuese necesario.

Ciclosporina

La ciclosporina incrementa el riesgo de hiperpotasemia de los inhibidores de la ECA.

Alcohol

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

Combinaciones a tener en cuenta

Amifostina

Efecto antihipertensivo incrementado.

Antidepresivos tricíclicos/ neurolépticos, anestésicos/narcóticos

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

Corticosteroides, tetracosactido (sistémicos) (excepto hidrocortisona utilizada como sustituto en la enfermedad de Addison)

Efecto antihipertensivo reducido (retención de sal/volumen inducida por corticosteroides).

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 sanguínea.

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

Alopurinol, citostáticos o agentes inmunosupresores, corticosteroides sistémicos o procainamida

La administración concomitante con inhibidores de la ECA puede conducir a un incremento del riesgo de leucopenia.

Antiácidos

Los antiácidos inducen una disminución de la biodisponibilidad de los inhibidores de la ECA.

Simpaticomiméticos

Los simpaticomiméticos pueden reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA. Es posible una reducción de la respuesta a agentes presores (ej: adrenalina), pero no es suficiente para descartar su uso.

Ácido acetilsalicílico y trombolíticos

Enalapril puede administrarse sin problemas concomitantemente con ácido acetilsalicílico (a dosis adecuadas como profilaxis cardiovascular) y trombolíticos.

Oro

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

Lercanidipino

Combinaciones contraindicadas

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 C_{max} 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.

Combinaciones que requieren precauciones para su uso

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 C_{max} 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.

Combinaciones a tener en cuenta

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 a 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 \pm 7 años (media \pm DE) 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.

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 neonatal (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3). Si se produce una exposición a un inhibidor de la ECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una evaluación 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; tampoco lo está en mujeres que están planeando quedarse embarazadas.

Para la asociación de enalapril y lercanidipino

En consecuencia, no se recomienda el uso de Enalapril/Lercanidipino Sandoz 20 mg/10 mg en el primer trimestre de embarazo y está contraindicado desde el segundo trimestre en adelante.

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 Sandoz 10 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 Sandoz 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.

Para la asociación de enalapril y lercanidipino

En consecuencia, no se recomienda el uso de Enalapril/Lercanidipino 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

Enalapril/ Lercanidipino Sandoz tiene una influencia muy pequeña sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La experiencia clínica con enalapril/ lercanidipino y sus constituyentes sugieren que es poco probable que altere la capacidad de conducir o 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

Las reacciones adversas de esta combinación son similares a las observadas con uno u otro de sus componentes en monoterapia.

En ensayos clínicos controlados usando Enalapril/Lercanidipino 20 mg/10 mg en 410 pacientes, se comunicaron las reacciones adversas que se muestran en la siguiente tabla.

La clasificación se ha realizado según la convención MedDRA por órganos y sistemas y según frecuencias del siguiente modo: 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 pueden ser estimadas con los datos disponibles).

| Frecuencia | Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) | Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) |
|---|---|---|
| Clasificación de órganos del sistema | | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | Angioedema* |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | Trombocitopenia |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | Hipertrigliceridemia* |
| Trastornos psiquiátricos | | Ansiedad* |

| | | |
|---|---|---|
| Trastornos del sistema nervioso | Cefaleas, mareo (incluyendo mareo postural) | |
| Trastornos cardiacos | | Palpitaciones |
| Trastornos vasculares | Enrojecimiento | Hipotensión* |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Tos | Dolor faringolaríngeo* |
| Trastornos gastrointestinales | | Dolor abdominal Estreñimiento* Dispepsia* Nauseas* Alteraciones de la lengua* |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Eritema* Urticaria* |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | Artralgia* |
| Trastornos renales y urinarios | | Nocturia* |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Edema periférico | Astenia Fatiga Sensación de calor* |
| Exploraciones complementarias | | Incremento de ALT Incremento de AST |
| Nota: * sólo en 1 paciente | | |

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, trombocitopenia, agranulocitosis, insuficiencia de la médula ósea, pancitopenia, linfadenopatía.

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuentes: hipersensibilidad, angioedema: se han comunicado casos de edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe (ver sección 4.4.)

Raras: trastorno autoinmune

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Poco frecuentes: hipoglucemia (ver sección 4.4.), anorexia

Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: depresión

Poco frecuentes: confusión, somnolencia, insomnio, nerviosismo

Raras: pesadillas, trastornos del sueño

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: mareos

Frecuentes: cefaleas

Poco frecuentes: parestesia

Trastornos oculares:

Muy frecuentes: visión borrosa

Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuentes: vértigo, tinnitus

Trastornos cardiacos:

Frecuentes: infarto de miocardio, posiblemente secundario a hipotensión excesiva en los pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4), arritmia, angina de pecho, taquicardia

Poco frecuentes: palpitaciones

Trastornos vasculares:

Frecuentes: hipotensión, 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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy frecuentes: tos

Frecuentes: disnea

Poco frecuentes: rinorrea, dolor faringolaríngeo y disfonía, broncoespasmo/asma

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

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náuseas

Frecuentes: diarrea, dolor abdominal, dispepsia

Poco frecuentes: íleo, pancreatitis, vómitos, dispepsia, estreñimiento, molestias gástricas, sequedad de boca, úlcera péptica

Raras: estomatitis, estomatitis aftosa, glositis

Muy raras: angioedema intestinal

Trastornos hepato biliares:

Raras: insuficiencia hepática, hepatitis- hepatitis colestásica o necrosis hepática, colestasis (incluyendo ictericia)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: exantema

Poco frecuentes: hiperhidrosis, prurito, urticaria, alopecia

Raras: eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica tóxica, pénfigo

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 positivos (AAN), velocidad de sedimentación eritrocitaria (VSE) elevada, eosinofilia y leucocitosis. También pueden producirse exantema, fotosensibilidad u otros síntomas dermatológicos.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Poco frecuentes: espasmos musculares

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 alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: astenia

Frecuentes: fatiga, dolor en el pecho

Poco frecuentes: malestar general

Exploraciones complementarias:

Frecuentes: potasio sanguíneo elevado, creatinina sanguínea elevada

Poco frecuentes: urea en sangre elevada, sodio en sangre bajo

Raras: hemoglobina baja, hematocrito bajo, enzimas hepáticas elevadas, bilirrubina sanguínea elevada

Lercanidipino solo

Se produjeron reacciones adversas en aproximadamente el 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

Hasta ahora no se ha comunicado ningún caso de sobredosis con enalapril/ lercanidipino.

Las manifestaciones más probables de una sobredosis son hipotensión grave, bradicardia, taquicardia refleja, shock, estupor, trastornos electrolíticos e insuficiencia renal.

Tratamiento de la sobredosis

El tratamiento está principalmente dirigido hacia la eliminación de la sustancia tóxica y la restauración de las condiciones cardiovasculares estables. Después de la ingestión oral, está indicado hacer un lavado gástrico abundante, posiblemente combinado con irrigación intestinal.

Experiencia en sobredosis con enalapril

Hay escasos datos sobre la sobredosis en seres humanos.

Síntomas:

Las manifestaciones más prominentes de la sobredosis comunicadas hasta ahora son marcada hipotensión (que empieza unas 6 horas después de la ingestión de los comprimidos), con bloqueo concomitante del sistema renina-angiotensina y estupor.

Otros síntomas asociados a la sobredosis con inhibidores de la ECA pueden incluir shock circulatorio, alteraciones electrolíticas, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareos, ansiedad y tos. Se ha comunicado que tras la ingestión de 300 mg y 440 mg de enalapril, las concentraciones séricas de enalaprilato son 100 y 200 veces mayores, respectivamente, que las que se alcanzan habitualmente tras la ingestión de dosis terapéuticas.

Tratamiento:

El tratamiento recomendado de la sobredosis es una perfusión intravenosa de solución salina. Si aparece hipotensión, debe colocarse al paciente 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.

Experiencia en sobredosis con lercanidipino

Síntomas:

Como con otras dihidropiridinas, en una sobredosis cabe esperar una vasodilatación periférica excesiva con una marcada hipotensión y taquicardia refleja.

En la experiencia post-comercialización se han comunicado tres casos de sobredosis (en tres casos de intentos de suicidio se ingirieron respectivamente 150 mg, 280 mg y 800 mg de lercanidipino). El primer paciente presentó somnolencia. El segundo paciente presentó shock cardiogénico con isquemia miocárdica grave e insuficiencia renal leve. El tercer paciente presentó vómitos e hipotensión.

Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas.

Tratamiento:

En los casos mencionados anteriormente, el tratamiento consistió respectivamente en: lavado gástrico, altas dosis de catecolaminas, furosemida, digital y expansores del plasma por vía parenteral; carbón activo, laxantes y dopamina intravenosa.

Si el paciente presenta hipotensión grave, bradicardia y pérdida de la conciencia, el soporte cardiovascular puede ser útil, con 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 Sandoz 20 mg/10 mg es una combinación fija de un inhibidor de la ECA (enalapril 20 mg) y un bloqueante de los canales de calcio (lercanidipino 10 mg).

En un estudio pivotal/principal fase III, doble ciego, de adición, llevado a cabo en 327 pacientes no respondedores a enalapril 20 mg (definidos como pacientes con SDBP (presión arterial diastólica en sedestación) 95-114 y SSBP (presión arterial sistólica en sedestación) 140-189 mmHg), la reducción en el valor mínimo de la SSBP fue superior con la combinación de enalapril 20 mg/lercanidipino 10 mg comparada con la monoterapia (-9,8 mmHg vs -6,7 mmHg, $p=0,013$) y el valor mínimo de la SDBP (-9,2 mmHg vs -7,5 mmHg, $p=0,015$). El porcentaje de respondedores no resultó significativamente superior con la combinación que con la monoterapia (53% vs 43%, $p=0,076$ para SDBP y 41% vs 33%, $p=0,116$ para SSBP) y un porcentaje no significativamente más alto de pacientes obtuvieron normalización de SDBP (48% vs. 37%, $p=0,055$) y de SSBP (33% vs 28%, $p=0,325$) comparados con pacientes con monoterapia. No existen datos comparativos con la combinación de enalapril 20 mg/ lercanidipino 20 mg.

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 rara. En algunos pacientes puede tardar unas pocas semanas de tratamiento antes de que se logre el control óptimo de la presión arterial. La retirada brusca de enalapril no se asocia con un aumento rápido de la presión arterial.

La inhibición efectiva 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 se observó que la reducción de la presión arterial se asoció a una disminución de la resistencia arterial periférica y a un aumento del gasto cardíaco; el cambio en la frecuencia cardíaca fue escaso o nulo. Tras la administración de enalapril el flujo sanguíneo renal aumentó, pero la tasa de filtración glomerular no varió. No se observaron signos de retención de sodio o de agua. Sin embargo, en los pacientes con una tasa de filtración glomerular baja antes del tratamiento, esta tasa habitualmente aumentó.

Después de la ingestión de enalapril se observaron disminuciones de la albuminuria y de la excreción urinaria de IgG y de proteínas totales en estudios clínicos a corto plazo realizados en pacientes diabéticos y no diabéticos con nefropatía.

Lercanidipino es un antagonista del calcio del grupo de las dihidropiridinas e inhibe el flujo de entrada calcio transmembrana al músculo cardíaco y al músculo liso. El mecanismo de su acción antihipertensiva está basado en 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).

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 farmacológicas, 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 aliskiren 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 e insuficiencia 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 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 aliskiren que en el de placebo.

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 entre 3 a 4 horas después de la dosis oral de enalapril maleato. La semivida efectiva para la acumulación de enalapril siguiendo con las concentraciones de enalaprilato se alcanzó 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 µg/L (rango de 0,54 a 5,9 µg/L) entre las 4 y 6 horas después de la dosis. La concentración máxima promedio de enalaprilato fue de 1,7 µg/L (rango de 1,2 a 2,3 µg/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 µg/L a las 4 horas después de una dosis y una concentración máxima de enalaprilato de 0,75 µg/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 µg/L y 0,63 µg/L respectivamente. Los niveles en leche de enalaprilato fueron indetectables (< 0,2 µg/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 en leche materna.

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 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 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 preclínicos 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 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.

Lercanidipino no fue genotóxico y no se observaron signos de carcinogenicidad.

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster poliamida-aluminio-PVC/aluminio

Envases de 28 comprimidos.

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

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Mayo 2015.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2015