

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

enalapril/lercanidipino cinfa 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película blancos, redondos y biconvexos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada por lercanidipino 10 mg solo. La combinación fija de enalapril/lercanidipino 10 mg/10 mg no se debe usar para el tratamiento inicial de la hipertensión.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

A los pacientes cuya presión arterial no esté adecuadamente controlada por lercanidipino 10 mg solo se les podría aumentar su dosis a lercanidipino 20 mg en monoterapia o cambiar a la combinación fija enalapril/lercanidipino 10 mg/10 mg.

Se puede recomendar el ajuste de la dosis individual con los componentes. Cuando sea clínicamente adecuado, se puede considerar el cambio directo de la monoterapia a la combinación fija.

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

Pacientes de edad avanzada

La dosis dependerá de la función renal del paciente (ver “Uso en insuficiencia renal”).

Pacientes con insuficiencia renal

Enalapril/lercanidipino está contraindicado en pacientes con disfunción renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) o en pacientes sometidos a hemodiálisis (ver secciones 4.3 y 4.4). Se debe tener especial precaución cuando se inicia el tratamiento en pacientes con disfunción renal de leve a moderada.

Pacientes con insuficiencia hepática

Enalapril/lercanidipino está contraindicado en pacientes con disfunción hepática grave. Se debe tener 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 se deberá administrar preferiblemente 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

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

- Hipersensibilidad a cualquier inhibidor de la ECA, a los bloqueantes de los canales de calcio de tipo dihidropiridina o a cualquier otro componente de este medicamento.
- Antecedentes de angioedema asociado al tratamiento con inhibidores de la ECA.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo.
- Insuficiencia cardíaca congestiva no tratada.
- Angina de pecho inestable o infarto de miocardio reciente (durante el mes anterior).
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), incluidos los pacientes sometidos a diálisis.
- Administración conjunta con:
 - inhibidores potentes de CYP3A4 (ver sección 4.5)
 - ciclosporina (ver sección 4.5)
 - pomelo o zumo de pomelo (ver sección 4.5)
 - toma concomitante con el tratamiento sacubitrilo/valsartán. No se deberá administrar enalapril antes de que hayan transcurrido 36 horas de la última dosis de sacubitril/valsartán (ver secciones 4.4 y 4.5).

El uso concomitante de enalapril/lercanidipino 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

La hipotensión sintomática raramente se observa en pacientes hipertensos no complicados. En pacientes hipertensos que reciben enalapril, es más probable que aparezca hipotensión sintomática si el paciente tiene disminuido el volumen circulante, p.ej., debido a tratamiento con diuréticos, restricción 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, que es más probable que se produzca en aquellos pacientes con grados más graves de insuficiencia cardíaca, como queda puesto de manifiesto por el uso de dosis altas de diuréticos del asa, la presencia de hiponatremia o la aparición de insuficiencia renal funcional. En estos pacientes el tratamiento se deberá iniciar bajo supervisión médica y los pacientes deberán estar sometidos a un estrecho seguimiento cuando se ajuste la dosis de enalapril y/o el 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 deberá colocar al paciente en decúbito supino y, si es necesario, administrar una infusión intravenosa de solución salina. Una respuesta hipotensiva pasajera no supone una

contraindicación para la administración de dosis posteriores, que generalmente se pueden tomar sin problema una vez que la presión arterial se ha incrementado tras la expansión del volumen plasmático.

En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca, que presentan presión arterial normal o baja, enalapril puede producir un descenso adicional de la presión arterial sistémica. Dicho efecto es previsible y habitualmente no supone un motivo para suspender el tratamiento. Si la hipotensión se vuelve sintomática, podría ser necesaria una reducción de la dosis y/ o suspender la administración del diurético y/o enalapril.

Síndrome del seno enfermo

Lercanidipino deberá ser administrado con precaución en pacientes con síndrome del seno enfermo (si no tienen implantado un marcapasos).

Disfunción ventricular izquierda

Aunque los estudios hemodinámicos controlados no mostraron un deterioro de la función ventricular, se debe tener precaución al tratar a los pacientes que presentan disfunción ventricular izquierda.

Cardiopatía isquémica

Se ha sugerido que algunas dihidropiridinas de acción corta pueden estar asociadas con el aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con cardiopatía isquémica. A pesar de que lercanidipino es de acción prolongada, se recomienda tomar precauciones en estos pacientes.

Algunas dihidropiridinas rara vez pueden provocar dolor precordial o angina de pecho. Muy raramente, pacientes con angina de pecho preexistente pueden experimentar un incremento de la frecuencia, la duración o la gravedad de estos ataques. Se pueden observar casos aislados de infarto de miocardio (ver sección 4.8).

Uso en insuficiencia renal

Es necesario tener especial precaución con enalapril cuando se inicia el tratamiento en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. La vigilancia rutinaria del potasio y la creatinina séricos forma parte de la práctica clínica habitual en estos pacientes.

Se ha notificado insuficiencia renal asociada a enalapril, fundamentalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca grave o enfermedad renal subyacente, incluida la estenosis de la arteria renal. Si se identifica inmediatamente y se trata de manera adecuada, la insuficiencia renal asociada al tratamiento con enalapril normalmente es reversible.

Algunos pacientes hipertensos, sin enfermedad renal preexistente aparente, han desarrollado elevaciones en sangre de la urea y la creatinina al administrarse enalapril de manera simultánea con un diurético. Puede ser necesaria la reducción de la dosis de enalapril y/o la suspensión del tratamiento con el diurético. Esta situación deberá plantear la posibilidad de que exista una estenosis subyacente de la arteria 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 se deberá iniciar bajo una estrecha supervisión médica con dosis bajas y una valoración prudente y control de la función renal.

Trasplante renal

No hay experiencia relativa a la administración de lercanidipino o enalapril en pacientes que se hayan sometido recientemente a un trasplante de riñón. Por tanto, no se recomienda el tratamiento con enalapril/lercanidipino.

Insuficiencia hepática

El efecto antihipertensivo de lercanidipino puede verse potenciado 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 deberán suspender el tratamiento con el inhibidor de la ECA y se someterán a un seguimiento médico adecuado.

Diálisis peritoneal

Lercanidipino se ha asociado al desarrollo de efluente peritoneal turbio en pacientes sometidos a diálisis peritoneal. La turbidez se debe a un aumento en la concentración de triglicéridos en el efluente peritoneal. Aunque el mecanismo se desconoce, la turbidez tiende a resolverse poco tiempo después de la retirada de lercanidipino. Se trata de una asociación importante que se debe tener en cuenta, ya que el efluente peritoneal turbio se puede confundir con peritonitis infecciosa, lo que puede dar lugar a una hospitalización innecesaria y a la administración provisional de antibióticos.

Neutropenia/agranulocitosis

En pacientes tratados con inhibidores de la ECA se han notificado casos de neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, la neutropenia es rara. Enalapril deberá utilizarse con extrema precaución en pacientes con enfermedad vascular del colágeno, en aquellos que reciben tratamiento con inmunosupresores, alopurinol o procainamida o en los que presentan una combinación de estas complicaciones, sobre todo si la función renal estaba alterada previamente. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves y en unos pocos casos no respondieron al tratamiento intensivo con antibióticos. Si se emplea 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 notificado la aparición de edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, como enalapril. Esto puede suceder en cualquier momento durante el tratamiento. En tales 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 aéreas, 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 angioedema 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 sección 4.3).

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitrilo/valsartán está contraindicado debido al aumento del riesgo de angioedema. El tratamiento con sacubitrilo/valsartán no deberá ser iniciado antes de que hayan transcurrido 36 horas de la última dosis de enalapril. No se deberá administrar enalapril antes de que hayan transcurrido 36 horas de la última dosis de sacubitril/ valsartán (ver secciones 4.3 y 4.5).

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con racecadotril, inhibidores mTOR (p.ej., sirolimus,

everolimus, temsirolimus) y vidagliptina puede dar lugar a un aumento del riesgo de angioedema (inflamación de las vías aéreas o lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) (ver sección 4.5). Se debe tener precaución en pacientes que ya estén tomando inhibidores de la ECA al inicio del tratamiento con raccadotril, inhibidores mTOR (p.ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vidagliptina.

Reacciones anafilactoides durante la desensibilización a 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 de LDL

En casos excepcionales, pacientes tratados con 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 aconsejará 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 notificado 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 los 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 compensatoria de renina. Si se produce hipotensión y se considera que es debida a este mecanismo, se puede corregir mediante la expansión del volumen plasmático.

Potasio sérico

Los inhibidores de la ECA pueden causar hipercalemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto es generalmente insignificante en pacientes con la función renal normal. Sin embargo puede ocurrir hipercalemia en los pacientes con la función renal alterada y/o que tomen suplementos de potasio (incluyendo sustitutos de la sal), diuréticos ahorradores de potasio, trimetoprima y cotrimoxazol también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol y especialmente antagonistas de la aldosterona o bloqueantes de los receptores de angiotensina. Los diuréticos ahorradores de potasio y bloqueantes de los receptores de angiotensina deberán ser utilizados con precaución en pacientes que reciban inhibidores de la ECA y además se deberá monitorizar los niveles de potasio sérico y la función renal (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)

Existen evidencias de que el uso simultáneo de inhibidores de la ECA, bloqueantes del receptor de la angiotensina II o aliskiren aumentan el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda). Por lo tanto, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, bloqueantes del receptor de la angiotensina II o aliskiren (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si el tratamiento con el bloqueo dual se considera absolutamente necesario, únicamente se llevará a cabo bajo la supervisión de un especialista y estará sujeto a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los electrolitos y la presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los bloqueantes del receptor de la angiotensina II no se deben usar de forma simultánea en pacientes con nefropatía diabética.

Inductores de CYP3A4

Los inductores de CYP3A4, como los anticonvulsivantes (p. ej., fenitoína o carbamazepina) y rifampicina, pueden reducir los niveles séricos de lercanidipino, de modo que, 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 eficaz a la hora de disminuir la presión arterial en pacientes de raza negra que en pacientes de raza blanca, posiblemente debido a que los niveles plasmáticos de renina son a menudo menores en la población hipertensa de raza negra.

Embarazo

No se recomienda el uso de enalapril/lercanidipino durante el embarazo.

No se deberá iniciar un tratamiento con inhibidores de la ECA, como enalapril, durante el embarazo. A menos que el tratamiento continuado con inhibidores de la ECA se considere esencial, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se confirme un embarazo, se deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA, y, si es adecuado, se deberá iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Tampoco se recomienda el uso de lercanidipino durante el embarazo o en mujeres potencialmente fértiles (ver sección 4.6).

Lactancia

No se recomienda el uso de enalapril/lercanidipino durante la lactancia (ver sección 4.6).

Población pediátrica

No se ha demostrado la seguridad y eficacia de esta asociación en niños.

Alcohol

Se deberá evitar el consumo de alcohol, ya que puede potenciar el efecto de los agentes antihipertensivos con actividad vasodilatadora (ver sección 4.5).

Advertencia sobre excipientes

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El efecto antihipertensivo de enalapril/lercanidipino se podría ver potenciado por otros fármacos que disminuyan 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 componentes del medicamento combinado.

Enalapril maleato

Medicamentos que incrementan el riesgo de angioedema

Está contraindicado el uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitril/valsartán ya que incrementa el riesgo de angioedema (ver secciones 4.3 y 4.4).

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con racecadotril, inhibidores mTOR (p.ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina pueden conducir a un aumento del riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

Doble bloqueo 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 aliskiren 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, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio.

Aunque el potasio sérico permanezca generalmente dentro de los límites normales, puede ocurrir hipercalemia en algunos pacientes tratados con enalapril. Los diuréticos ahorradores de potasio (p.ej., espironolactona, triamtereno o amilorida), los suplementos de potasio o los sustitutos de la sal que contengan potasio pueden producir incrementos significativos del potasio sérico, de modo que se deberán utilizar con precaución cuando se coadministre enalapril con otros agentes que incrementen el potasio sérico, tales como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), como trimetoprima actúa como diurético ahorrador de potasio al igual que la amilorida. Por tanto, no se recomienda la combinación de enalapril con los medicamentos mencionados anteriormente. En caso de que su uso concomitante esté indicado, se deberá emplear con precaución y monitorizar el potasio sérico frecuentemente.

Ciclosporina

Puede ocurrir hipercalemia durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA con ciclosporina. Se recomienda la monitorización del potasio sérico.

Heparina

Puede ocurrir hipercalemia durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA con heparina. Se recomienda la monitorización del potasio sérico.

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 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 notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de su toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. El uso simultáneo de diuréticos tiazídicos con inhibidores de la ECA puede producir un aumento adicional de las concentraciones de litio y potenciar el riesgo de toxicidad por litio. No se recomienda el uso de enalapril con litio, pero si la combinación resulta necesaria, se deberán vigilar cuidadosamente las concentraciones séricas de litio (ver sección 4.4).

Antidepresivos tricíclicos/antipsicóticos/anestésicos/estupefacientes

El uso concomitante de determinados medicamentos 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 (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX 2)

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (inhibidores de COX - 2), pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros fármacos

antihipertensivos. Por tanto, el efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de la angiotensina II o de los inhibidores de la ECA puede verse atenuado por los AINE, incluidos los inhibidores selectivos de COX - 2.

La administración conjunta de AINE (incluidos los inhibidores de COX - 2) y de antagonistas del receptor de la angiotensina II o de inhibidores de la ECA tiene un efecto acumulativo sobre el incremento del potasio sérico y pueden provocar un deterioro de la función renal. Estos efectos generalmente son reversibles. Raramente puede producirse insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con función renal comprometida (como pacientes de edad avanzada o pacientes que tienen el volumen circulante reducido, incluidos aquéllos 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 han notificado reacciones nitritoides (entre cuyos síntomas se encuentran rubor facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes que reciben simultáneamente tratamiento con oro inyectable (aurotiomalato sódico) y con un inhibidor de la ECA, como enalapril.

Simpatomiméticos

Los simpatomiméticos pueden reducir los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA.

Antidiabéticos

Los estudios epidemiológicos han sugerido que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas, o agentes hipoglucemiantes orales) puede producir un aumento del efecto hipoglucemiante, con el consiguiente riesgo de que se produzca hipoglucemia. Este fenómeno parece ser más probable 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 hipotensivo de los inhibidores de la ECA.

Ácido acetilsalicílico, trombolíticos y beta-bloqueantes

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

Lercanidipino

Uso concomitante contraindicado

Inhibidores de CYP3A4

Dado que la enzima CYP3A4 metaboliza lercanidipino, la administración simultánea de inhibidores de CYP3A4 puede interaccionar con el metabolismo y la excreción de lercanidipino.

Un estudio de interacción con un inhibidor potente de CYP3A4 como ketoconazol, mostró un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de lercanidipino (un aumento de 15 veces del área bajo la curva de la concentración del fármaco, AUC y un incremento de 8 veces de la $C_{máx}$ del eutómero S-lercanidipino).

Se deberá evitar la coprescripción de lercanidipino con inhibidores de CYP3A4 (p.ej., ketoconazol, itraconazol, ritonavir, eritromicina, troleandomicina, claritromicina) (ver sección 4.3).

Ciclosporina

Se han observado aumentos de las concentraciones plasmáticas de lercanidipino y ciclosporina después de su administración simultánea. Un estudio en voluntarios jóvenes sanos no mostró cambios en las

concentraciones plasmáticas de lercanidipino cuando se tomó ciclosporina 3 horas después de la ingesta de lercanidipino, pero el AUC de ciclosporina se incrementó un 27%. La coadministración de lercanidipino con ciclosporina supuso un incremento de 3 veces de las concentraciones plasmáticas de lercanidipino y un aumento del 21% del AUC de ciclosporina.

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

Pomelo o zumo de pomelo

Al igual que otras dihidropiridinas, el metabolismo de lercanidipino se puede ver inhibido por la ingesta de pomelo o zumo de pomelo, lo que da como resultado un incremento de la disponibilidad sistémica y un aumento de su efecto hipotensivo.

Lercanidipino no se deberá tomar con pomelo o zumo de pomelo (ver sección 4.3).

Uso concomitante no recomendado

Inductores de CYP3A4

La administración concomitante de lercanidipino con inductores de CYP3A4 tales como anticonvulsivantes (p.ej. fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) y rifampicina, se realizará con precaución dado que el efecto antihipertensivo puede reducirse y la presión arterial debería ser controlada más frecuentemente de lo habitual (ver sección 4.4).

Alcohol

Se debe evitar el consumo de alcohol, puesto que puede potenciar el efecto de los agentes antihipertensivos con actividad vasodilatadora (ver sección 4.4).

Precauciones, incluido el ajuste de dosis

Sustratos de CYP3A4

Se debe tener precaución cuando se prescribe lercanidipino con otros sustratos de CYP3A4, tales como terfenadina, astemizol y antiarrítmicos de la clase III, p.ej., amiodarona, quinidina o sotalol.

Midazolam

Cuando se administró a una dosis de 20 mg concomitantemente con midazolam por vía oral a voluntarios de edad avanzada, la absorción de lercanidipino se incrementó (en un 40%) y la tasa de absorción descendió ($t_{máx}$ se retrasó de 1,75 a 3 horas). No se produjeron cambios en las concentraciones de midazolam.

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 lo tanto puede ocurrir con otros medicamentos de esta clase.

En consecuencia, lercanidipino puede administrarse de forma segura con fármacos bloqueantes de receptores β -adrenérgicos, pero se requerirá un ajuste de la dosis.

Digoxina

La coadministración de 20 mg de lercanidipino en pacientes tratados de manera crónica con β -metildigoxina no mostró evidencias de interacción farmacocinética. Sin embargo, se observó un incremento medio en la $C_{máx}$ de un 33% de digoxina, mientras que la AUC y el aclaramiento renal no se modificaron sustancialmente. Debe hacerse un seguimiento riguroso de los pacientes en tratamiento concomitante con digoxina para controlar los signos de toxicidad por digoxina.

Uso concomitante con otros medicamentos

Fluoxetina

Un estudio de interacción con fluoxetina (inhibidor del CYP2D6 y CYP3A4) llevado a cabo en

voluntarios sanos dentro del rango 65 ± 7 años (media \pm d.e.) ha demostrado una modificación no clínicamente relevante en la farmacocinética de lercanidipino.

Cimetidina

La administración concomitante de cimetidina 800 mg una vez al día no produce modificaciones significativas de las concentraciones plasmáticas de lercanidipino, pero es necesario tener precaución a dosis mayores, puesto que la biodisponibilidad y por tanto el efecto hipotensivo de lercanidipino, puede verse incrementada.

Simvastatina

Cuando se coadministró repetidamente una dosis de 20 mg de lercanidipino con 40 mg de simvastatina, el AUC de lercanidipino no se modificó significativamente, mientras que el de simvastatina aumentó un 56%, así como el de su principal metabolito activo, β -hidroxiácido, que lo hizo un 28%. Resulta improbable que tales cambios tengan importancia clínica. No se espera que haya interacción si se administra lercanidipino por la mañana y simvastatina por la noche, tal y como se indica para dicho fármaco.

Warfarina

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

Diuréticos e inhibidores ECA

Lercanidipino ha sido administrado de forma segura con diuréticos e inhibidores ECA.

Otros medicamentos que afectan a la presión arterial

Al igual que sucede con los medicamentos antihipertensivos, se puede observar un aumento de los efectos hipotensivos al administrar lercanidipino con otros medicamentos que afectan a la presión arterial, como los alfabloqueantes para el tratamiento de síntomas urinarios, antidepresivos tricíclicos, neurolépticos. Por el contrario, se puede observar una reducción del efecto hipotensor al utilizar de forma concomitante corticosteroides.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Enalapril

No se recomienda el uso de inhibidores de la ECA 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 trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

Las evidencias epidemiológicas relacionadas con el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no han sido concluyentes; sin embargo, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. Salvo que el tratamiento continuado con un inhibidor de la ECA se considere esencial, las pacientes que tengan previsto quedarse embarazadas deberán cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se confirme el embarazo, el tratamiento con los inhibidores de la ECA deberá interrumpirse inmediatamente y, si es adecuado, deberá iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición al tratamiento con inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestres del embarazo provoca toxicidad fetal en seres humanos (descenso de la función renal, oligohidramnios y retraso de la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión e 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 inhibidores de la ECA ha tenido lugar a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda una revisión ecográfica de la función renal y del cráneo. Los niños cuyas madres han tomado inhibidores de la ECA deberán ser observados estrechamente en relación a la hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lercanidipino

No hay datos del uso de lercanidipino en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han mostrado efectos teratógenos (ver sección 5.3), que sí se han observado con otros compuestos de dihidropiridina.

Lercanidipino no se recomienda su uso durante el embarazo o en mujeres potencialmente fértiles, a menos que utilicen un método anticonceptivo eficaz (ver sección 4.4).

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 lo que respecta a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

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

Lactancia

Enalapril

Los limitados datos farmacocinéticos existentes demuestran la presencia de concentraciones muy bajas de enalapril en la leche materna (ver sección 5.2). Aunque estas concentraciones parecen ser clínicamente irrelevantes, no se recomienda el uso de enalapril en la lactancia de niños prematuros ni durante las primeras semanas después del parto, como consecuencia del hipotético riesgo de que se produzcan efectos cardiovasculares y renales, y porque no existe experiencia clínica suficiente.

En el caso de un lactante mayor, se puede sopesar el uso de enalapril en una madre que esté dando el pecho, si este tratamiento es necesario para ella y el niño es observado para detectar cualquier efecto adverso.

Lercanidipino

Se desconoce si lercanidipino/metabolitos se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Lercanidipino no debe utilizarse durante la lactancia.

Enalapril y lercanidipino en asociación

Por consiguiente, enalapril/lercanidipino no se deberá usar durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos disponibles con lercanidipino. En algunos pacientes tratados con bloqueantes de los canales de calcio se han descrito cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides que pueden impedir la fecundación. En casos en los que la fecundación in-vitro fracasa repetidamente, y en los que no se puede encontrar otra explicación, se deberá considerar la posibilidad de que la causa sea el tratamiento con bloqueantes de los canales de calcio.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de enalapril/lercanidipino sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. No obstante, debe tenerse precaución debido a que puede provocar mareo, astenia, fatiga y excepcionalmente, 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 frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes	Trombocitopenia
Raras	Disminución de la hemoglobina
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras	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
Raras	Acúfenos
Trastornos cardiacos	
Poco frecuentes	Taquicardia, palpitaciones
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Sofoco, hipotensión
Raras	Colapso circulatorio
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Tos
Raras	Garganta seca, dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Poco frecuentes	Dolor abdominal, estreñimiento, náuseas
Raras	Dispepsia, edema labial, alteraciones de la lengua, diarrea, boca seca, gingivitis
Trastornos hepato biliares	
Poco frecuentes	Aumento de la ALT, aumento de la AST
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Eritema

Raras	Angioedema, inflamación de la cara, dermatitis, erupción cutánea, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	Artralgia
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Polaquiuria
Raras	Nocturia, poliuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Raras	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:

Las reacciones adversas notificadas con uno de los componentes individuales (enalapril o lercanidipino) pueden ser también posibles reacciones adversas asociadas a enalapril/lercanidipino incluso, si no se han observado en ensayos clínicos o durante el periodo posterior a su comercialización.

Enalapril solo

Entre las reacciones farmacológicas adversas notificadas con enalapril se encuentran:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: anemia (incluidas anemia aplásica y hemolítica)

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

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 psiquiátricos

Frecuentes: depresión.

Poco frecuentes: confusión, nerviosismo, insomnio.

Raras: sueños anormales, trastornos del sueño.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: mareo.

Frecuentes: cefalea, síncope, trastorno del gusto.

Poco frecuentes: somnolencia, parestesia, vértigo.

Trastornos oculares

Muy frecuentes: visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: acufenos.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: dolor torácico, alteraciones del ritmo cardiaco, angina de pecho, taquicardia.

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

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

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipotensión (incluida hipotensión ortostática).

Poco frecuentes: rubefacción, hipotensión ortostática.

Raras: fenómeno de Raynaud.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: tos.

Frecuentes: disnea.

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

Raras: infiltrados pulmonares, rinitis, alveolitis alérgica/ neumonía eosinofílica.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: diarrea, dolor abdominal.

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

Raras: estomatitis, úlceras aftosas, glositis.

Muy raras: angioedema intestinal.

Trastornos hepato biliares

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Poco frecuentes: diaforesis, prurito, urticaria, alopecia.

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

Se ha notificado un complejo sintomático que puede incluir alguna de las siguientes reacciones o todas ellas: fiebre, serositis, vasculitis, mialgia/miositis, artralgia/artritis, prueba de ANA positiva, aumento de la VSG, eosinofilia y leucocitosis. También puede aparecer erupción cutánea, fotosensibilidad u otras manifestaciones dermatológicas.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: calambres musculares.

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: 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 farmacológicas adversas notificadas con mayor frecuencia en ensayos clínicos y en experiencia post-comercialización fueron edema periférico, cefalea, sofoco, taquicardia y palpitaciones.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: hipersensibilidad.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea.

Poco frecuentes: mareo.

Raras: somnolencia, síncope.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: taquicardia, palpitaciones.

Raras: angina de pecho.

Trastornos vasculares

Frecuentes: sofoco.

Poco frecuentes: hipotensión.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: náuseas, dispepsia, dolor en la zona superior del abdomen.

Raras: vómitos, diarrea.

Frecuencia no conocida: hipertrofia gingival¹, efluente peritoneal turbio.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: incremento de las transaminasas séricas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: erupción cutánea, pruritus.

Raras: urticaria.

Frecuencia no conocida: angioedema.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: mialgia.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: poliuria.

Raras: polaquiuria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: edema periférico

Poco frecuentes: astenia, fatiga.

Raras: dolor torácico.

¹ Reacciones adversas recogidas a través de la experiencia post-comercialización en todo el mundo.

Ciertas dihidropiridinas pueden producir, en casos excepcionales, dolor precordial o angina de pecho. Muy rara vez, pacientes con angina de pecho preexistente pueden experimentar un incremento de la frecuencia, duración o gravedad de estos ataques. Se pueden producir casos aislados de infarto de miocardio.

No parece que lercanidipino tenga ningún efecto adverso sobre los niveles de azúcar en sangre o los niveles séricos de lípidos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <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 ingesta 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. Sin embargo, a muy altas dosis la selectividad periférica podría perderse, causando bradicardia y un efecto inotrópico negativo. Las reacciones adversas más comúnmente informadas asociadas a casos de sobredosis han sido: hipotensión, mareos, dolor de cabeza y palpitaciones.

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

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

Con lercanidipino, se requiere apoyo cardiovascular activo cuando la hipotensión sea clínicamente significativa, incluyendo monitorización frecuente de la función cardíaca y respiratoria, elevación de las extremidades y atención al volumen de fluido circulante y la producción de orina.

En vista del prolongado efecto farmacológico de lercanidipino, es esencial vigilar durante 24 horas como mínimo el estado cardiovascular de los pacientes. Dado que el fármaco presenta una alta unión a las proteínas la diálisis puede que no sea eficaz. Es previsible que los pacientes que hayan sufrido sobredosis de moderada a grave se deban mantener en observación en entornos de cuidados intensivos.

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

Enalapril

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

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

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

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

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

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

En estudios hemodinámicos realizados en pacientes con hipertensión esencial, la disminución de la presión arterial vino acompañada de una reducción de la resistencia arterial periférica, con un aumento del gasto cardíaco y pocos cambios, o ninguno, en la frecuencia cardíaca. Tras la administración de enalapril se produjo un incremento del flujo sanguíneo renal; la tasa de filtración glomerular no cambió. No hubo indicios 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 ensayos 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 ECA con un bloqueante del receptor de la angiotensina II.

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

Estos estudios han demostrado que no existe un efecto beneficioso significativo sobre los resultados renales y/o cardiovasculares y la mortalidad, aunque se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, insuficiencia renal aguda y/o hipotensión, en comparación con la monoterapia.

Dadas sus similares propiedades farmacodinámicas, estos resultados también son relevantes para otros inhibidores de la ECA y bloqueantes de los receptores de la angiotensina II.

Los inhibidores de la ECA y los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, no se deben, por tanto, utilizar simultáneamente en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) era un estudio diseñado para analizar el beneficio de la suma de aliskiren a un tratamiento de referencia con un inhibidor de la ECA o un bloqueante del receptor de la angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular o ambas. El estudio se dio por concluido prematuramente debido a un aumento del riesgo de resultados adversos. Tanto la muerte cardiovascular como el accidente cerebrovascular fueron cuantitativamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo, y los acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) se notificaron con mayor frecuencia en el grupo tratado con aliskiren que en el grupo 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 cardiaco 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.

- Enalapril/lercanidipino 10 mg/10 mg

En un ensayo clínico pivotal fase III, a doble ciego, de adición realizado en 342 pacientes que no respondían a lercanidipino 10 mg (definidos como pacientes con PADS [presión arterial diastólica en sedestación] 95-114 y PASS [presión arterial sistólica en sedestación] 140-189 mmHg), la reducción del valor mínimo de PASS fue 5,4 mmHg mayor con la combinación de enalapril 10 mg/lercanidipino 10 mg que con lercanidipino 10 mg solo después de 12 semanas de tratamiento doble ciego (-7,7 mmHg frente a -2,3 mmHg, $p < 0,001$). También la reducción del valor mínimo de PADS fue 2,8 mmHg mayor con la combinación que con la monoterapia (-7,1 mmHg frente a -4,3 mmHg, $p < 0,001$). 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.

- Enalapril/lercanidipino 20 mg/10 mg

En un ensayo clínico pivotal, fase III, a doble ciego, de adición realizado en 327 pacientes que no

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

- Enalapril/lercanidipino 20 mg/20 mg

En un estudio doble ciego randomizado con placebo y con un control activo, aleatorizado 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 ≥ 85 mmHg), los pacientes que recibieron tratamiento con enalapril 20 mg/lercanidipino 20 mg presentaron reducciones significativamente mayores de PADS y PASS medidas en la consulta y en casa en comparación con los pacientes tratados con placebo ($P<0,001$). Se observaron diferencias clínicamente relevantes del cambio respecto al valor basal del valor mínimo de PADS medida en la consulta entre el tratamiento con la combinación 20 mg/20 mg (-15,2 mmHg, $n=113$) y el tratamiento con enalapril 20 mg (-11,3 mmHg, $P=0,004$, $n=113$) o lercanidipino 20 mg (13,0 mmHg, $P=0,092$, $n=113$) solos. Análogamente, se observaron diferencias clínicamente relevantes del cambio respecto al valor basal del valor mínimo de PASS medida en la consulta entre la terapia de combinación 20 mg/20 mg (-19,2 mmHg) y el tratamiento con lercanidipino 20 mg (13,0 mmHg, $P=0,002$) o enalapril 20 mg (-15,3 mmHg, $P=0,055$) solos.

También se observaron diferencias clínicamente relevantes de PAS y PAD medidas en casa. Se observó un incremento significativo del porcentaje de pacientes con respuesta al tratamiento para PADS (75%) y PASS (71%) con la terapia de combinación 20 mg/20 mg con respecto a placebo ($P<0,001$) y ambas monoterapias ($P<0,01$). Un mayor porcentaje de pacientes tratados con la terapia de combinación 20 mg/20 mg consiguió la normalización de la presión arterial (42%) con respecto a placebo (22%).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

No se han observado interacciones farmacocinéticas en la administración simultánea de enalapril y lercanidipino.

Farmacocinética de enalapril

Absorción

Enalapril administrado por vía oral se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones séricas máximas en el término de una hora. De acuerdo con su recuperación en la orina, la cantidad de enalapril que se absorbe a partir del comprimido oral de maleato de enalapril es de aproximadamente el 60%. La presencia de alimentos en el tracto digestivo no influye en la absorción de enalapril oral.

Distribución

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

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

Biotransformación

Excepto por la conversión en enalaprilato, no hay indicios de un metabolismo significativo de enalapril.

Eliminación

La excreción de enalaprilato es fundamentalmente renal. Los compuestos principales en la orina son enalaprilato, que representa aproximadamente el 40% de la dosis, y enalapril intacto (aproximadamente el 20%).

Insuficiencia renal

La exposición a enalapril y enalaprilato está aumentada en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina 40-60 ml/min), el AUC de enalaprilato en el estado estacionario fue aproximadamente dos veces superior en pacientes con función normal después de la administración de 5 mg una vez al día. En la insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina \leq 30 ml/min), el AUC aumentó aproximadamente 8 veces. La semivida eficaz de enalaprilato después de múltiples dosis de maleato de enalapril se prolonga en este nivel de insuficiencia renal y el tiempo hasta el estado estacionario se retrasa (ver sección 4.2).

Enalaprilato puede eliminarse de la circulación general mediante hemodiálisis. El aclaramiento en diálisis es 62 ml/min.

Lactancia

Después de administrar una dosis oral única de 20 mg a cinco mujeres después del parto, la concentración máxima media de enalapril en la leche fue 1,7 μ g/l (intervalo de 0,54 a 5,9 μ g/l) 4 - 6 horas después de la administración. La concentración máxima media de enalaprilato fue 1,7 μ g/l (intervalo de 1,2 a 2,3 μ g/l); los picos se produjeron en diversos momentos a lo largo de un periodo de tiempo de 24 horas. Utilizando los datos de concentración máxima en la leche, la ingesta máxima estimada de un niño alimentado exclusivamente con leche materna sería de alrededor del 0,16% de la dosis materna ajustada por el peso. Una mujer que hubiera estado tomando 10 mg de enalapril oral al día durante 11 meses tendría concentraciones máximas de enalapril en la leche de 2 μ g/l 4 horas después de tomar una dosis y concentraciones máximas de enalaprilato de 0,75 μ g/l unas 9 horas después de la dosis. La cantidad total de enalapril y enalaprilato determinadas en la leche durante un periodo de 24 horas fue 1,44 μ g/l y 0,63 μ g/l respectivamente. Los niveles de enalaprilato en la leche fueron indetectables ($<$ 0,2 μ g/l) 4 horas después de recibir una dosis única de 5 mg de enalapril en una madre y 10 mg en dos madres; no se determinaron los niveles de enalapril.

Farmacocinética de lercanidipino

Absorción

Lercanidipino se absorbe completamente después de su administración oral y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan después de aproximadamente 1,5 – 3 horas.

Los dos enantiómeros de lercanidipino muestran un perfil de concentraciones plasmáticas similar: el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima es el mismo, la concentración plasmática y el AUC son, de media, 1,2 veces superiores en el caso del enantiómero S. La semivida de eliminación de ambos enantiómeros es prácticamente igual. No se ha observado una interconversión *in vivo* de los enantiómeros.

Debido a su elevado metabolismo de primer paso, la biodisponibilidad absoluta de lercanidipino oral en pacientes que no están en ayunas es de alrededor del 10%, aunque ésta se reduce a un 1/3 cuando se administra en ayunas a voluntarios sanos.

La disponibilidad oral de lercanidipino se ve aumentada 4 veces cuando se ingiere hasta 2 horas después de una comida rica en grasas. Por tanto, el fármaco deberá tomarse antes de las comidas.

Distribución

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

El grado de unión de lercanidipino a las proteínas plasmáticas supera el 98%. Puesto que los niveles de proteínas plasmáticas se encuentran reducidos en pacientes con disfunción renal o hepática grave, en estos pacientes la fracción libre del fármaco podría aumentar.

Biotransformación

Lercanidipino es metabolizado en gran parte por CYP3A4, no encontrándose la sustancia original ni en orina ni en heces. Se convierte fundamentalmente en metabolitos inactivos y aproximadamente el 50% de la dosis se excreta en orina.

Experimentos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos han demostrado que lercanidipino presenta cierto grado de inhibición de las dos enzimas CYP3A4 y CYP2D6, a concentraciones 160 y 40 veces más altas, respectivamente, que los niveles plasmáticos máximos alcanzados tras la administración de la dosis de 20 mg.

Además, estudios de interacción en seres humanos han mostrado que lercanidipino no modificó las concentraciones plasmáticas de midazolam, un sustrato típico de CYP3A4, ni de metoprolol, un sustrato típico de CYP2D6. Por consiguiente, a dosis terapéuticas, no es previsible que lercanidipino inhiba la biotransformación de los fármacos metabolizados por CYP3A4 y CYP2D6.

Eliminación

La eliminación se produce fundamentalmente por biotransformación.

Se calculó una semivida de eliminación terminal media de 8-10 horas, y debido a su elevada afinidad por las membranas lipídicas, su actividad terapéutica dura 24 horas. No se observó acumulación tras la administración de dosis repetidas.

Linealidad/no-linealidad

La administración oral de lercanidipino da lugar a concentraciones plasmáticas que no son directamente proporcionales a la dosis (cinética no lineal). Después de la administración de 10, 20 o 40 mg, las concentraciones plasmáticas máximas se encontraron en una proporción 1:3:8 y las áreas bajo las curvas de la concentración plasmática frente al tiempo en una proporción 1:4:18, lo que indica que el metabolismo de primer paso se va saturando progresivamente. Por consiguiente la disponibilidad aumenta a medida que lo hace la dosis.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Se ha observado que el comportamiento farmacocinético de lercanidipino en los pacientes de edad avanzada y en los pacientes con disfunción renal de leve a moderada o con insuficiencia hepática de 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. Es probable que la biodisponibilidad sistémica de lercanidipino aumente en los pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave, ya que la mayor parte del fármaco se suele metabolizar 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, así como en dos pruebas de genotoxicidad. La combinación no alteró el perfil toxicológico de los dos componentes individuales.

Existen los siguientes datos respecto a los componentes individuales, enalapril y lercanidipino.

Enalapril

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

Los estudios de toxicidad reproductiva sugieren que enalapril no influye ni en la fertilidad ni en la capacidad reproductora de las ratas y que 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 observado que el compuesto atraviesa la placenta y que se excreta en la leche materna. Se ha comprobado que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, como clase, inducen efectos adversos sobre la última fase del desarrollo fetal, lo que produce la muerte del feto y defectos congénitos que, afectan especialmente al cráneo. También se han descrito fetotoxicidad, retraso del crecimiento en el útero y del ductus arteriosus persistente. Se cree que estas anomalías del desarrollo están causadas en parte por un efecto directo de los inhibidores de la ECA sobre el sistema renina-angiotensina del feto y en parte por la isquemia causada por la hipotensión materna y por la disminución del flujo sanguíneo fetoplacentario y del aporte de oxígeno/nutrientes/ al feto.

Lercanidipino

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

Los efectos relevantes observados en estudios a largo plazo realizados en ratas y perros estaban relacionados, directa o indirectamente, con los efectos conocidos de las dosis elevadas de los antagonistas del calcio, y que, fundamentalmente, son reflejo de una actividad farmacodinámica exagerada.

El tratamiento con lercanidipino no afectó ni a la fertilidad ni a la capacidad reproductora general de las ratas, pero a dosis altas indujo pérdidas previas y posteriores a la implantación y retraso en el desarrollo fetal. No hubo evidencias de que existiera ningún efecto teratógeno ni en ratas ni en conejos, pero se ha visto que otras dihidropiridinas son teratógenas en animales. Lercanidipino indujo distocia cuando se administró a dosis altas (12 mg/kg/día) durante el parto.

No se ha investigado la distribución de lercanidipino y/o sus metabolitos en animales gestantes, ni tampoco su excreción en la leche materna.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Hidrogenocarbonato de sodio
Almidón de maíz pregelatinizado
Carboximetilalmidón sódico (tipo A) (de patata)
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Hipromelosa

Macrogol 6000
Talco
Dióxido de titanio (E-171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Se presentan en blísteres de poliamida-aluminio-PVC/aluminio.
Cada envase contiene 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

Laboratorios Cinfa, S.A.
Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta
31620 Huarte (Navarra) - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

79.824

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

Mayo 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2022