

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

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

Comprimidos recubiertos con película redondos, biconvexos y de color blanco o blanquecino.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada por lercanidipino 10 mg solo.

La combinación fija Enalapril/Lercanidipino TecniGen 10 mg/10 mg no se debe usar para el tratamiento inicial de la hipertensión.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Pacientes cuya presión arterial no esté adecuadamente controlada con el tratamiento en monoterapia de lercanidipino 10 mg se les podría aumentar su dosis a lercanidipino 20 mg en monoterapia o cambiar a la combinación fija Enalapril/Lercanidipino TecniGen 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.

##### Posología

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 TecniGen 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 TecniGen 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 TecniGen 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.

Enalapril/Lercanidipino TecniGen no se debe tomar en caso de:

- Hipersensibilidad a cualquier inhibidor de la ECA o a los bloqueantes de los canales de calcio de tipo dihidropiridina.
- 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, incluida la estenosis aórtica.
- Insuficiencia cardiaca congestiva no tratada.
- Angina de pecho inestable.
- Durante el primer mes después de haber sufrido un infarto de miocardio
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min), incluidos los pacientes sometidos a hemodiálisis.
- Insuficiencia hepática grave.
- Administración conjunta con:
  - inhibidores potentes de CYP3A4 (ver sección 4.5)
  - ciclosporina (ver sección 4.5)
  - zumo de pomelo (ver sección 4.5)
- El uso concomitante de Enalapril/Lercanidipino TecniGen con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver las 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 cardiaca, 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 cardiaca, 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 durante el 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 cardiaca, 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.

#### *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.

#### *Síndrome sinusal*

Se debe tener especial precaución al usar lercanidipino en pacientes con síndrome del seno enfermo (si no tienen implantado un marcapasos).

#### *Disfunción ventricular izquierda y cardiopatía isquémica*

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 con bloqueadores de los canales de calcio. Se ha sugerido que los pacientes con cardiopatía isquémica tienen un riesgo cardiovascular elevado cuando reciben tratamiento con algunas dihidropiridinas de acción corta. A pesar de que lercanidipino es de acción prolongada, se recomienda tomar precauciones en estos pacientes.

En casos raros, algunas dihidropiridinas 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 cardiaca 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 arterial renal subyacente (ver sección 4.4).

#### *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 renal del 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 y con dosis bajas y una titulación 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 TecniGen.

#### *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 o hepatitis colestásica 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.

#### *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 aquéllos que reciben tratamiento con inmunosupresores, alopurinol o procainamida o en los que presentan una combinación de estas complicaciones, especialmente en aquellos pacientes cuya función renal estaba previamente alterada. 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/angioedema*

Se ha notificado la aparición de angioedema 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 aquéllos 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 debe 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).

#### *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.

#### *Hiperpotasemia*

Se han observado incrementos del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo enalapril. Los factores de riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, acontecimientos intercurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardiaca aguda, acidosis metabólica, uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, (p. ej., espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio; o aquellos pacientes que tomen otros fármacos asociados a elevaciones del potasio sérico (p. ej., heparina). El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, especialmente en pacientes con un deterioro de la función renal, puede producir un incremento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede producir arritmias graves, en ocasiones mortales. Si el uso concomitante de enalapril y cualquiera de los agentes mencionados anteriormente se considera conveniente, éstos se deberán utilizar con precaución y con un control frecuente del potasio sérico (ver sección 4.5).

#### *Litio*

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

#### *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 del fármaco 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 TecniGen 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 TecniGen 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).

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

El efecto antihipertensivo de Enalapril/Lercanidipino TecniGen 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

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

Los datos de los ensayos clínicos han mostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, bloqueantes del receptor de la angiotensina II o 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 o suplementos de potasio*

Los inhibidores de la ECA atenúan la pérdida de potasio inducida por los diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, eplerenona, 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 y con un control frecuente del potasio sérico, en caso de que su uso concomitante esté indicado debido a una hipocalcemia demostrada (ver sección 4.4).

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



El tratamiento previo con dosis elevadas de diuréticos puede producir la reducción del volumen plasmático y riesgo de hipotensión cuando se inicia el tratamiento con enalapril (ver sección 4.4). Los efectos hipotensivos se pueden reducir suspendiendo la administración del diurético, aumentando el volumen plasmático o la ingesta de sal o iniciando el tratamiento con una dosis baja 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, pueden potenciar el efecto antihipertensivo.

#### *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 pueden potenciar el efecto antihipertensivo (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 ancianos 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

#### *Inhibidores de CYP3A4*

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

La combinación de lercanidipino e inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, ritonavir, eritromicina o troleandomicina) está contraindicada (ver sección 4.3).

Un estudio de interacción con ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4, 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 frente al tiempo, AUC, y un incremento de 8 veces de la  $C_{max}$  del eutémero S-lercanidipino).

#### *Ciclosporina*

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

Se han observado aumentos de las concentraciones plasmáticas de ambos fármacos 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 ingestión 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.

#### *Zumo de pomelo*

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

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

#### *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).

#### *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.

#### *Inductores de CYP3A4*

El uso simultáneo de lercanidipino con inductores de CYP3A4, tales como anticonvulsivantes (p. ej., fenitoína, carbamazepina) y rifampicina, deberá realizarse con precaución, puesto que el efecto antihipertensivo de lercanidipino se puede ver reducido. Por tanto, se deben llevar a cabo controles de la presión arterial con mayor frecuencia de la habitual.

#### *Digoxina*

La coadministración de 20 mg de lercanidipino en pacientes tratados de manera crónica con  $\beta$ -metildigoxina no mostró evidencias de interacción farmacocinética. Voluntarios sanos tratados con digoxina después de la administración de 20 mg de lercanidipino experimentaron un incremento medio de la  $C_{max}$  de digoxina del 33%, mientras que ni el AUC ni el aclaramiento renal se vieron alterados



significativamente. Los pacientes en tratamiento concomitante con digoxina deberán ser controlados estrechamente en relación con los signos clínicos de toxicidad por digoxina.

#### *Midazolam*

En voluntarios de edad avanzada, la administración simultánea de 20 mg de midazolam oral potenció la absorción de lercanidipino (aproximadamente un 40%) y disminuyó su tasa de absorción (la  $t_{max}$  se retrasó de 1,75 a 3 horas). No se produjeron cambios en las concentraciones de midazolam.

#### *Metoprolol*

Cuando lercanidipino se administró junto con metoprolol, un  $\beta$ -bloqueante eliminado fundamentalmente a través del hígado, la biodisponibilidad de metoprolol no sufrió ningún cambio, mientras que la de lercanidipino se redujo un 50%. Este efecto puede estar ocasionado por la reducción del flujo sanguíneo hepático causado por los  $\beta$ -bloqueantes, y por consiguiente también se podría producir con otras preparaciones de esta clase de fármacos. Sin embargo, lercanidipino se puede usar con seguridad junto con los bloqueantes de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos.

#### *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 de lercanidipino, y por tanto su efecto hipotensivo, puede verse incrementada.

#### *Fluoxetina*

Un estudio de interacción con fluoxetina (un inhibidor de CYP2D6 y CYP3A4), llevado a cabo en voluntarios sanos con una edad de  $65 \pm 7$  años (media + d.e.), no mostró modificaciones clínicamente relevantes de la farmacocinética de lercanidipino.

#### *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,  $\beta$ -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.

#### *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 trimestres 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 (disminución 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 se produce una exposición a inhibidores de la ECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una evaluación ecográfica de la función renal y del cráneo. Los niños cuyas madres han tomado inhibidores de la ECA deben ser observados estrechamente en relación a la hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### *Lercanidipino*

Los estudios en animales con lercanidipino no han mostrado efectos teratógenos, que sí se han observado con otros compuestos de dihidropiridina.

No se dispone de datos clínicos acerca de la exposición de las gestantes a lercanidipino, por lo tanto no se recomienda su uso durante el embarazo o en mujeres potencialmente fértiles, a menos que utilicen un método anticonceptivo eficaz.

#### *Enalapril y lercanidipino en asociación*

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

Enalapril/Lercanidipino TecniGen 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 se excreta en la leche humana.

#### *Enalapril y lercanidipino en asociación*

Por consiguiente, Enalapril/Lercanidipino TecniGen no se deberá usar durante la lactancia.

### Fertilidad

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 TecniGen 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 (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes (de  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras (de  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y desconocidas (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		Trombocitopenia	Disminución de la hemoglobina
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Hipersensibilidad
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Hiperpotasemia	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Ansiedad	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareo, cefalea	Mareo postural	
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>		Vértigo	Acúfenos
<b>Trastornos cardiacos</b>		Taquicardia, palpitaciones	
<b>Trastornos vasculares</b>		Sofoco, hipotensión	Colapso circulatorio
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Tos		Garganta seca, dolor orofaríngeo
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Dolor abdominal, estreñimiento, nauseas	Dispepsia, edema labial, alteraciones de la lengua, diarrea, boca seca, gingivitis
<b>Trastornos hepato biliares</b>		Aumento de la ALT, aumento de la AST	
<b>Trastornos de la piel y del</b>		Eritema	Angioedema,

<b>tejido subcutáneo</b>			inflamación de la cara, dermatitis, erupción cutánea, urticaria
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Artralgia	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Polaquiuria	Nocturia, poliuria
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>			Disfunción eréctil
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		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:

	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>	<b>Desconocidas</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			Anemia (incluidas anemia aplásica y hemolítica)	Neutropenia, disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, trombocitopenia, agranulocitosis, depresión de la médula ósea, pancitopenia, linfadenopatía, enfermedades autoinmunitarias		
<b>Trastornos endocrinos</b>						Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			Hipoglucemia (ver sección 4.4)			
<b>Trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos</b>		Cefalea, depresión	Confusión, somnolencia, insomnio, nerviosismo,	Sueños anormales, trastornos del sueño		

			parestesia, vértigo			
<b>Trastornos oculares</b>	Visión borrosa					
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>			Acúfenos			
<b>Trastornos cardíacos y vasculares</b>	Mareo	Hipotensión (incluida hipotensión ortostática), síncope, dolor torácico, alteraciones del ritmo cardíaco, angina de pecho, taquicardia	Hipotensión ortostática, palpitaciones, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular*, posiblemente secundario a una excesiva hipotensión en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)	Fenómeno de Raynaud		
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Tos	Disnea	Rinorrea, dolor de garganta y ronquera, broncoespasmo/asma	Infiltrados pulmonares, rinitis, alveolitis alérgica/neumonía eosinofílica		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas	Diarrea, dolor abdominal, alteración del sentido del gusto	Íleo, pancreatitis, vómitos, dispepsia, estreñimiento, anorexia, irritación gástrica, boca seca, úlcera péptica	Estomatitis, úlceras aftosas, glositis	Angioedema intestinal	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>				Insuficiencia hepática, hepatitis (hepatocelular o colestásica), hepatitis que incluye necrosis, colestasis (incluida ictericia)		
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Erupción cutánea, hipersensibilidad / edema angioneurótico: se ha notificado angioedema de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe (ver sección 4.4)	Diaforesis, prurito, urticaria, alopecia	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrolisis epidérmica tóxica, pénfigo, eritrodermia		
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			Disfunción renal, insuficiencia renal, proteinuria	Oliguria		
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>			Impotencia	Ginecomastia		
<b>Trastornos</b>	Astenia	Fatiga	Calambres			

<b>generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			musculares, sofoco, acúfenos, malestar general, fiebre			
<b>Exploraciones complementarias</b>		Hiperpotasemia, aumento de la creatinina sérica	Aumento de la urea sanguínea, hiponatremia	Aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la bilirrubina sérica		

\* 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.

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 los anticuerpos antinucleares (ANA) positiva, aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG), eosinofilia y leucocitosis. También puede aparecer erupción cutánea, fotosensibilidad u otras manifestaciones dermatológicas.

#### Lercanidipino solo

Las reacciones farmacológicas adversas notificadas con mayor frecuencia en ensayos clínicos controlados fueron cefalea, mareo, edema periférico, taquicardia, palpitaciones y sofoco, afectando cada una de ellas a menos del 1% de los pacientes.

	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Hipersensibilidad
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Somnolencias	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareo, cefalea		
<b>Trastornos cardiacos</b>	Taquicardia, palpitaciones	Angina de pecho	
<b>Trastornos vasculares</b>	rubefacción		Síncope
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Náuseas, dispepsia, diarrea, dolor abdominal, vómitos	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Erupción cutánea	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Mialgia	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Poliuria	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Edema periférico	Astenia, fatiga	

A partir de notificaciones espontáneas en la experiencia posterior a la comercialización, se han comunicado las siguientes reacciones adversas muy excepcionalmente (<1/10.000): hipertrofia gingival, aumentos reversibles de las concentraciones séricas de las transaminasas hepáticas, hipotensión, aumento de la frecuencia urinaria y dolor torácico.



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 ingestión de los comprimidos), concomitante con el bloqueo del sistema renina-angiotensina, y estupor. Los síntomas asociados a la sobredosis de inhibidores de la ECA pueden incluir shock circulatorio, trastornos electrolíticos, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareos, ansiedad y tos. Se han descrito niveles séricos de enalaprilato 100 y 200 veces superiores a los observados habitualmente después de la administración de dosis terapéuticas, tras la toma de 300 mg y 440 mg de enalapril, respectivamente.

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

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

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

Con lercanidipino, en el caso de producirse hipotensión grave, bradicardia y pérdida de conocimiento, puede resultar de utilidad el apoyo cardiovascular, con la administración por vía intravenosa de atropina para contrarrestar la bradicardia. En vista de la prolongada acción farmacológica de lercanidipino, durante 24 horas como mínimo se debe llevar a cabo la vigilancia del estado cardiovascular de los pacientes que han tomado una sobredosis. No existe información relativa a la diálisis. Dado que el fármaco es muy lipófilo, es muy improbable que sus concentraciones plasmáticas sean indicativas de la duración de la fase de riesgo por tanto 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 TecniGen 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 de la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial.

#### *Enalapril*

El maleato de enalapril es la sal maleato de enalapril, un derivado de dos aminoácidos, L-alanina y L-prolina. La enzima convertidora de 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 vasodepresor. 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, doble ciego, en combinación 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.

## 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  $\mu\text{g/l}$  (intervalo de 0,54 a 5,9  $\mu\text{g/l}$ ) de 4- 6 horas después de la administración. La concentración máxima media de enalaprilato fue 1,7  $\mu\text{g/l}$  (intervalo de 1,2 a 2,3  $\mu\text{g/l}$ );

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 µg/l, 4 horas después de tomar una dosis, y concentraciones máximas de enalaprilato de 0,75 µg/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 µg/l y 0,63 µg/l, respectivamente. Los niveles de enalaprilato en la leche fueron indetectables (<0,2 µg/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 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 ó 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 al observado 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 no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de 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 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 no clínicos no muestran que haya un riesgo especial para los seres humanos, de acuerdo con los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva.

Los efectos 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 teratogéno ni en ratas ni en conejos, pero se ha visto que otras dihidropiridinas son teratogénas 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:*

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

#### *Recubrimiento:*

Hipromelosa  
Macrogol 6000  
Talco  
Dióxido de titanio (E171)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años

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

No conservar por encima de 25°C.

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

Los comprimidos se envasan 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**

Tecnimed España Industria Farmacéutica, S.A.  
Avda. de Bruselas, nº 13. 3ºD  
28108 - Alcobendas (Madrid)  
ESPAÑA

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

Enalapril/Lercanidipino TecniGen 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

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

Enero 2017

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

Junio de 2017

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).