

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vivace 30 mg/10 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido contiene 30 mg de delapril hidrocloreuro y 10 mg de manidipino hidrocloreuro.

Excipiente(s) con efecto conocido

Excipientes: 67,60 mg de lactosa monohidrato/comprimido
 0,08 mg de laca de aluminio E110 (amarillo anaranjado)/comprimido
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.
Comprimido ranurado redondo de color rosa salmón.
El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial.
La asociación a dosis fijas Vivace (30 mg/10 mg) está indicada en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con delapril o manidipino solos (ver sección 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1)..

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Recomendaciones posológicas para adultos:

La posología habitual es de un comprimido de Vivace una vez al día.
Se recomienda realizar el ajuste de la dosis con los componentes individuales (delapril 30 mg y manidipino 10 mg). Si es clínicamente aceptable, puede considerarse un cambio directo de la monoterapia con delapril o manidipino a la asociación a dosis fijas (ver sección 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

Es preciso tomar precauciones especiales al utilizar Vivace en pacientes ancianos y en pacientes con insuficiencia renal o hepática; el ajuste de la dosis debe realizarse utilizando los componentes individuales, delapril y manidipino, conforme al planteamiento siguiente:

Ancianos: teniendo en cuenta el posible deterioro de la función renal y el enlentecimiento de los procesos metabólicos en los pacientes ancianos, el ajuste de la dosis debe abordarse con precaución. Después del ajuste de la dosis correspondiente con los componentes, puede considerarse el cambio directo a medio comprimido de la asociación a dosis fijas.

Pacientes con insuficiencia renal: dado que en caso de insuficiencia renal se observa una reducción de la excreción del componente delapril, se requieren ajustes de la dosis en pacientes con concentraciones de creatinina sérica > 3 mg/dl.

Pacientes con insuficiencia hepática: debido a la amplia metabolización hepática del componente manidipino, debe tomarse en consideración una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, en función de la gravedad del trastorno concomitante.

Población pediátrica:

Vivace está contraindicado en niños y adolescentes (ver secciones 4.3 y 4.4).

Forma de administración

Para uso oral.

El comprimido debe tragarse entero, con una cantidad suficiente de agua, por la mañana después del desayuno.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos delapril y manidipino, a cualquier otro inhibidor de la ECA, a otras dihidropiridinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de angioedema asociado con un tratamiento previo con inhibidores de la ECA.
- Angioedema hereditario y/o idiopático.
- Insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min).
- Diálisis.
- Trasplante de riñón.
- Insuficiencia hepática grave.
- Estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis unilateral de la arteria renal en casos de riñón único.
- Cardiomiopatía hipertrófica/estenosis de la válvula mitral y aórtica hemodinámicamente significativa.
- Shock cardiogénico.
- Insuficiencia cardíaca congestiva no tratada.
- Angina de pecho inestable o durante las primeras 4 semanas posteriores a un infarto de miocardio.
- Hiperaldosteronismo primario.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.4 y 4.6).
- Uso en niños y adolescentes (< 18 años).
- El uso concomitante de Vivace con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipotensión sintomática:

Al principio del tratamiento con Vivace, los pacientes con un mayor riesgo de hipotensión sintomática deben controlarse de forma estricta durante las dos primeras semanas de tratamiento. El riesgo de una excesiva respuesta hipotensora es más probable en ciertos grupos de pacientes de riesgo, como los que padecen insuficiencia cardíaca congestiva grave con o sin disfunción renal concomitante, hipertensión renovascular, diálisis renal, retención intensa de agua y/o sal de cualquier etiología (por ejemplo, tratamiento intensivo con diuréticos de asa). La hiponatremia y la hipovolemia deben corregirse antes de iniciarse el tratamiento con Vivace. Consideraciones parecidas son aplicables a pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular en

quienes una disminución excesiva de la presión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

La presión arterial y los parámetros de laboratorio deben controlarse cuidadosamente, en especial en aquellos pacientes con:

- depleción de sodio o hipovolemia
- descompensación cardiaca grave
- insuficiencia renal
- hipertensión grave
- mayores de 65 años

En estos pacientes, es preferible que el tratamiento se inicie en un entorno hospitalario.

En caso de hipotensión, se recomienda colocar al paciente en posición de decúbito supino y, si es necesario, administrar solución salina por perfusión intravenosa.

Embarazo

El tratamiento con inhibidores de la ECA no debe ser iniciado durante el embarazo. A menos que la continuación del tratamiento con inhibidores de la ECA sea considerado esencial, las pacientes que planeen quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil demostrado de seguridad para su uso durante el embarazo. Cuando el embarazo está confirmado, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe detenerse inmediatamente, y, si se considera oportuno, iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

General:

Vivace contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Vivace contiene laca de aluminio E110 (amarillo anaranjado), que puede causar reacciones alérgicas.

Pacientes con hipertensión renovascular:

Existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal cuando los pacientes, con hipertensión renovascular y estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria en un riñón único preexistente, reciben tratamiento con Vivace. El tratamiento con diuréticos puede ser un factor contribuyente. Puede producirse una reducción de la función renal, incluidos cambios leves en la creatinina sérica, también en pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal. En estos pacientes, el tratamiento debe iniciarse en un hospital bajo estricta supervisión médica, empezando con dosis bajas de los componentes individuales y aumentando cuidadosamente la dosis. Debe interrumpirse el tratamiento diurético y controlarse la función renal durante las primeras semanas de tratamiento.

Angioedema:

Se han notificado algunos casos de angioedema con el uso de inhibidores de la ECA, en especial tras las primeras administraciones. Puede producirse un angioedema durante las primeras semanas de tratamiento. Sin embargo, en raras ocasiones el angioedema puede producirse después de un uso prolongado. En tales casos, el tratamiento debe interrumpirse de inmediato y, si es necesario, deberá seguirse un tratamiento hipotensor utilizando un fármaco perteneciente a otra clase terapéutica. El paciente debe mantenerse bajo estricto control médico hasta que desaparezca el edema.

Si el edema se limita a la cara y los labios, esta afección se resuelve por lo general sin ningún tratamiento, aunque los antihistamínicos son útiles como tratamiento sintomático.

El angioedema que afecta a la lengua, glotis o laringe puede ser letal y, por lo tanto, requiere la pronta instauración de tratamientos adecuados, tales como la inyección subcutánea de una solución de adrenalina 1:1000 (0,3–0,5 ml). Por consiguiente, los pacientes deben ser debidamente informados sobre la importancia de notificar de forma inmediata cualquier signo o síntoma que se

parezca al angioedema (inflamación de la cara, los ojos, los labios o la lengua y dificultades respiratorias) y deben consultar a un médico antes de recibir cualquier nuevo fármaco.

Reacciones anafilácticas durante la desensibilización a himenópteros:

En pacientes que reciben inhibidores de la ECA raramente se producen reacciones anafilactoides que amenacen la vida. Estas reacciones se evitan retirando temporalmente el tratamiento con inhibidores de la ECA antes de cada desensibilización.

Reacciones anafilactoides durante la aféresis de proteínas de baja densidad:

Los pacientes que reciben inhibidores de la ECA durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano, raramente experimentan reacciones anafilactoides amenazantes para la vida. Estas reacciones se evitan retirando temporalmente el tratamiento con inhibidores de la ECA antes de cada aféresis.

Diferencias étnicas:

Los inhibidores de la ECA causan angioedema con mayor frecuencia en pacientes de raza negra en comparación con el resto de los pacientes.

Por otro lado, y debido posiblemente a una mayor prevalencia de estados de renina baja en la población hipertensa de raza negra, Vivace podría ser menos eficaz en disminuir la presión arterial en este grupo si lo comparamos con otras razas, tal y como ocurre con otros inhibidores de la ECA.

Proteinuria:

Puede aparecer proteinuria, en particular en pacientes con disfunción renal.

Disfunción renal:

En presencia de insuficiencia renal, es necesario ajustar la dosis y supervisar cuidadosamente la función renal, aunque por lo general no experimenta empeoramiento. Los pacientes sometidos a tratamiento con inhibidores de la ECA y con antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva, estenosis monolateral o bilateral de la arteria renal, hipertensión renovascular y deshidratación isotónica intensa, presentan un mayor riesgo de desarrollar signos de disfunción renal (aumento de la creatinina, BUN y potasio sérico; proteinuria; alteraciones del volumen de orina) y, rara vez, de insuficiencia renal aguda.

Aunque no se haya notificado con Vivace, es posible que a veces se produzcan aumentos leves de BUN y creatinina, incluso en pacientes con función renal normal, en concreto si reciben tratamiento concomitante con diuréticos.

En tal caso, se recomienda finalizar el posible tratamiento con diuréticos o bien reducir o interrumpir el tratamiento con Vivace (ver también secciones 4.2 y 4.3).

Pacientes en diálisis:

En pacientes tratados con inhibidores de la ECA, se han observado reacciones del tipo anafiláctico durante la hemodiálisis con membranas de poliacrilonitrilo de flujo alto (AN69). Por lo tanto, no se recomienda el uso de este tipo de membranas en pacientes tratados con Vivace.

Insuficiencia hepática/hepatopatía primaria:

En muy raras ocasiones los inhibidores de la ECA se han asociado con un síndrome que se inicia con ictericia colestásica y progresa a necrosis fulminante y (ocasionalmente) muerte. Se desconoce el mecanismo de este síndrome. Los pacientes que reciben Vivace y desarrollan ictericia o elevaciones pronunciadas de las enzimas hepáticas deben interrumpir el tratamiento y recibir atención médica adecuada.

Pacientes diabéticos:

En pacientes tratados con antidiabéticos orales o insulina, se deben controlar estrechamente los niveles de glucemia, sobre todo durante los primeros meses de tratamiento con un inhibidor de la ECA.

Estenosis de la válvula mitral y aórtica, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva:

Al igual que con otros vasodilatadores, hay que tomar precauciones especiales en pacientes afectados de estenosis aórtica o mitral, o de cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Potasio en sangre:

Los IECA pueden causar hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal y/o en pacientes que toman suplementos de potasio (incluidos los sustitutos de la sal), diuréticos ahorradores de potasio, trimetoprima o cotrimoxazol, también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol y en especial antagonistas de la aldosterona o bloqueadores del receptor de la angiotensina, se puede dar hiperpotasemia. Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueadores de los receptores de angiotensina se deben usar con precaución en pacientes que reciben IECA, y se debe controlar la función renal y el potasio en sangre (ver sección 4.5).

Tos:

Durante el tratamiento con inhibidores de la ECA puede experimentarse tos seca y no productiva, que desaparecerá al interrumpir el tratamiento. La tos inducida por los inhibidores de la ECA deberá considerarse parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Anestesia quirúrgica:

Vivace podría incrementar los efectos hipotensores de los anestésicos. La hipotensión que se observa en estos casos puede corregirse mediante la expansión de la volemia y la rehidratación por vía parenteral del paciente.

Neutropenia/agranulocitosis:

Se ha notificado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. En pacientes con una función renal normal y sin otros factores de complicación, la neutropenia ocurre en raras ocasiones. Vivace debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con enfermedades del colágeno (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia), con tratamiento inmunosupresor, tratamiento con alopurinol o procainamida, o una combinación de estos factores, en especial en el caso de una disfunción renal preexistente. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves, que en algunos casos no respondieron a un tratamiento intensivo con antibióticos. Si se utiliza Vivace en tales pacientes, se aconseja la monitorización regular de la cifra de leucocitos, y deben darse instrucciones a los pacientes para que informen de cualquier signo de infección. Los efectos son reversibles tras interrumpir el tratamiento con el inhibidor de la ECA.

Disfunción hepática:

Vivace debería utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, ya que el efecto hipotensor de manidipino puede verse incrementado (ver también "Posología y forma de administración") (ver secciones 4.2 y 4.3).

Pacientes con cardiopatía:

Vivace debería utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia ventricular izquierda, en pacientes afectados de estenosis aórtica u obstrucción del canal de salida del ventrículo izquierdo, en pacientes con insuficiencia ventricular derecha aislada y en pacientes con síndrome del seno enfermo (excepto en pacientes con marcapasos).

Puesto que no se dispone de resultados de estudios realizados con pacientes coronarios estables, se requiere precaución con tales pacientes debido al posible aumento del riesgo coronario (ver sección 4.8).

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

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

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

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

Hipersensibilidad/angioedema:

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

El uso concomitante de IECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (por ejemplo, hinchazón de las vías respiratorias o la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) (ver sección 4.5). Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en un paciente que ya esté tomando un IECA.

Población pediátrica

Pediatría:

El producto no debe utilizarse en niños ni adolescentes debido a que no se dispone de experiencia suficiente en esta población de pacientes.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diuréticos y agentes hipotensores: el efecto hipotensor de Vivace podría aumentar al ser administrado conjuntamente con diuréticos, β -bloqueantes y, en general, con otros fármacos hipotensores. El efecto hipotensor suele ser aditivo y puede producirse una hipotensión sintomática excesiva. Los pacientes que toman diuréticos pueden experimentar una reducción excesiva de la presión arterial después de iniciar el tratamiento con un inhibidor de la ECA. La aparición de efectos hipotensores puede reducirse interrumpiendo el tratamiento con diuréticos, aumentando el volumen o la ingesta de sal antes de la ingestión y mediante el inicio de un tratamiento con dosis más bajas del inhibidor de la ECA. Nuevos incrementos de la dosis deben efectuarse con precaución. El uso

simultáneo de trinitrato de glicerol y otros nitratos, u otros vasodilatadores, puede reducir aún más la presión arterial.

Alcohol: al igual que con todos los agentes hipotensores vasodilatadores, deben tomarse precauciones cuando se ingiere alcohol simultáneamente con Vivace, puesto que puede potenciar su efecto hipotensor.

Cloruro sódico: el efecto hipotensor de Vivace podría verse disminuido por la toma concomitante de cloruro sódico.

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio: el delapril puede reducir la pérdida de potasio causada por los diuréticos tiazídicos.

Aunque el potasio en sangre, en general permanece dentro de los límites normales, se puede producir hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Los diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio pueden dar lugar a aumentos significativos en el potasio en sangre. Además, se debe tener cuidado cuando un inhibidor de la ECA se administra de forma conjunta con otros medicamentos que aumentan el potasio en sangre, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprima actúa como diurético ahorrador de potasio como amilorida. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de un inhibidor de la ECA con los medicamentos mencionados anteriormente. Si el uso concomitante estuviese indicado, se utilizarán con precaución y con controles frecuentes del potasio en sangre.

Heparina: Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con heparina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

Litio: en pacientes sometidos a tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA y litio, se han observado incrementos de los niveles de litio en sangre y de los síntomas de toxicidad por litio. Por ello, la administración simultánea de estos fármacos debe efectuarse con precaución y la concentración de litio en sangre debe comprobarse con frecuencia. La administración concomitante de un diurético puede incrementar la toxicidad por litio.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE): la administración concomitante de inhibidores de la ECA con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (como inhibidores selectivos del Cox2, más de 325 mg/día de ácido acetilsalicílico y AINE's no-selectivos) puede reducir el efecto hipotensor. La administración concomitante de un inhibidor de la ECA con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo puede incrementar el riesgo de empeoramiento de la función renal incluyendo un posible fallo renal agudo e incrementar el potasio sérico especialmente en pacientes con insuficiencia pre-existente de la función renal. Estos medicamentos deben ser co-administrados con precaución particularmente en pacientes ancianos. Se debe suministrar adecuadamente suplementación del volumen a los pacientes y considerar al inicio de la terapia concomitante la monitorización de la función renal.

Antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, anestésicos: el uso concomitante con inhibidores de la ECA puede producir una disminución adicional de la presión arterial.

Simpaticomiméticos: los simpaticomiméticos pueden reducir el efecto hipotensor de los inhibidores de la ECA.

Alopurinol, procainamida, citostáticos, agentes inmunosupresores, corticosteroides sistémicos y otros medicamentos que modifican la fórmula sanguínea: el tratamiento simultáneo con estos fármacos y los inhibidores de la ECA aumenta el riesgo de reacciones hematológicas, especialmente leucocitosis y leucopenia.

Fármacos hipoglucemiantes: la administración concomitante de inhibidores de la ECA y fármacos antidiabéticos (hipoglucemiantes orales o insulina) puede potencialmente producir un aumento del efecto hipoglucémico de estos últimos, con un mayor riesgo de hipoglucemia, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento y en pacientes con disfunción renal.

Antiácidos: la administración simultánea de antiácidos puede reducir levemente la absorción intestinal del componente delapril.

Inhibidores de CYP3A4, inductores y sustratos: los estudios *in vitro* muestran que el potencial inhibidor del manidipino sobre el citocromo P450 puede ser clínicamente poco significativo. De manera similar a otros antagonistas del calcio del grupo de las dihidropiridinas, es probable que el metabolismo del manidipino sea catalizado por el citocromo P4503A4. Puesto que no se dispone de estudios de interacción *in vivo* sobre el efecto de los fármacos que inhiben o producen el CYP3A4 en la farmacocinética del manidipino, Vivace no debería administrarse con inhibidores de CYP3A4, como antiproteasas, cimetidina, ketoconazol, itraconazol, eritromicina y claritromicina, así como con inductores de CYP3A4, como la fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y rifampicina. Asimismo, debería tenerse precaución cuando se prescribe Vivace junto con otros sustratos de CYP3A4, como terfenadina, astemizol y fármacos antiarrítmicos de clase III como amiodarona y quinidina.

Digoxina: la administración concomitante de antagonistas del calcio y digoxina puede dar lugar a un aumento de los niveles de digoxina.

Zumo de pomelo: el zumo de pomelo parece inhibir el metabolismo de las dihidropiridinas, con el consiguiente aumento de su biodisponibilidad sistémica y de su efecto hipotensor. Por ello, Vivace no debería administrarse simultáneamente con zumo de pomelo.

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

Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema: El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartán está contraindicado, ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver las secciones 4.3 y 4.4).

El uso concomitante de IECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

Co-trimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol): Los pacientes que estén tomando concomitantemente co-trimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) pueden padecer un riesgo incrementado de sufrir hiperpotasemia (ver sección 4.4).

Ciclosporina: Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con ciclosporina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Embarazo

La evidencia epidemiológica en relación al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, un ligero incremento en el riesgo no puede excluirse. A menos que la continuación del tratamiento con inhibidores de la ECA sea considerado esencial, las pacientes que planeen quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento hipotensor alternativo que tenga un perfil demostrado de seguridad para su uso durante el embarazo, Cuando el embarazo está confirmado, el tratamiento

con inhibidores de la ECA debe detenerse inmediatamente, y, si se considera oportuno, iniciarse un tratamiento alternativo.

La exposición a la terapia con inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre se sabe que induce fetotoxicidad en humanos (reduce la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hipercalemia) (ver sección 5.3). Si la exposición a los inhibidores de la ECA sucediera durante el segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar controles con ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los niños cuyas madres han tomado inhibidores de la ECA deben ser observados de cerca por hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

No existen datos adecuados sobre el uso de Vivace en mujeres embarazadas. Los estudios en animales que recibieron la asociación de delapril y manidipino (relación 3:1) han mostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3).

Lactancia

Como no hay información disponible en relación al uso de Vivace durante la lactancia, Vivace no está recomendado y es preferible el uso de tratamientos alternativos con un perfil de seguridad mejor establecido, especialmente mientras se críe a un recién nacido o a un niño nacido pretérmino.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre el efecto del medicamento sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Dado que puede producirse mareo como consecuencia de la disminución de la presión arterial, debe advertirse a los pacientes que presten atención al conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas de Vivace concuerdan con las conocidas para sus componentes o su clase terapéutica correspondiente. Aproximadamente un 10% de los pacientes tratados con Vivace experimentaron reacciones adversas durante los estudios clínicos. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (> 1%) son tos, edema y cefalea.

En los estudios clínicos realizados con Vivace se han observado y comunicado las siguientes reacciones adversas con las frecuencias indicadas a continuación:

- Muy frecuentes $\geq 1/10$
- Frecuentes $\geq 1/100$ y $<1/10$
- Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ y $<1/100$
- Raras $\geq 1/10.000$ y $<1/1.000$
- Muy raras $\geq 1/10.000$, incluyendo casos aislados
- No conocida La frecuencia no se puede estimar con los datos disponibles

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia de las reacciones adversas					
	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ y $<1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $<1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ y $<1/1.000$)	Muy raras ($\geq 1/10.000$)	No conocida (No se puede estimar con)

						los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Disminución de la cifra de leucocitos	Anemia aplásica, agranulocitosis, trombocitopenia, neutropenia, anemia, disminución de la hemoglobina y del hematocrito		Anemia hemolítica	
Trastornos del sistema inmunitario				Hipersensibilidad		Angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia			
Trastornos psiquiátricos		Apatía	Estado confusional, insomnio, cambios de humor, nerviosismo, ansiedad	Disminución de la libido		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, trastorno del equilibrio, vértigo, mareo	Parestesia, disgeusia	Somnolencia		
Trastornos oculares			Visión borrosa			
Trastornos cardiacos		Palpitaciones	Taquicardia	Infarto de miocardio, arritmia, angina de pecho, dolor torácico	Raras: infarto de miocardio, arritmia, angina de pecho, dolor torácico En muy raras ocasiones los pacientes con angina de pecho	

					preexistente pueden experimentar un aumento de la frecuencia, duración o gravedad de estos ataques. Pueden producirse casos aislados de infarto de miocardio	
Trastornos vasculares		Hipotensión grave con efectos ortostáticos, sofocos	Síncope	Accidente cerebrovascular	Fenómeno de Raynaud	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, bronquitis	Disnea, sinusitis, rinitis, faringitis		Broncospasmo	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, dolor abdominal, dispepsia	Vómitos, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca	Gastralgia	Pancreatitis, íleo, glositis	
Trastornos hepatobiliares			Colelitiasis, especialmente con colecistitis			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Sarpullido, prurito, eccema, hiperhidrosis	Urticaria, eritema, angioedema del rostro, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe	Síndrome de Stevens-Johnson, alopecia, psoriasis	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Rigidez musculoesquelética, dolor en las extremidades	Calambres musculares		Mialgia
Trastornos renales y urinarios			Insuficiencia renal, proteinuria	Insuficiencia renal aguda, uremia		Alteración renal aguda

Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Impotencia			Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema, fatiga	Astenia, malestar	Irritabilidad		
Exploraciones complementarias		Aumento de SGOT, SGPT, gamma-GT, LDH, fosfatasa alcalina en sangre y potasio en sangre	Aumento de BUN	Aumento de bilirrubina y CPK		Hiperpotasemia

Durante el tratamiento con delapril y otros inhibidores de la ECA se han observado y notificado las reacciones adversas siguientes:

Infecciones e infestaciones	Infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Disminución de la cifra de leucocitos, disminución de la hemoglobina y del hematocrito, depresión de la médula ósea, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia hemolítica, neutropenia, anemia, linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad, trastorno autoinmunitario
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, gota, hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	Depresión, insomnio, desorientación
Trastornos del sistema nervioso	Vértigo, mareo, cefalea, somnolencia, parestesia, trastornos de la atención, disgeusia
Trastornos oculares	Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus
Trastornos cardiacos	Extrasístoles, taquicardia, palpitaciones, dolor torácico, infarto de miocardio, arritmia, angina de pecho, bradicardia
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática, sofocos, fenómeno de Raynaud, frialdad periférica, síncope
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos, disnea, dolor faringolaríngeo, estornudos, rinitis, broncospasmos, sinusitis
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, epigastralgia, diarrea, dispepsia, estreñimiento, dolor abdominal, sequedad de boca, pancreatitis

Trastornos hepatobiliares	Insuficiencia hepática, hepatitis (ya sea tóxica o colestásica), ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sarpullido, hiperhidrosis, prurito, eritema, edema angioneurótico, urticaria, psoriasis, alopecia, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia, calambres musculares, dolor de espalda, rigidez musculoesquelética, inflamación de las articulaciones, dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios	Disfunción renal, enuresis, polaquiuria, disuria, insuficiencia renal aguda, oliguria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil, menorragia, ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, astenia, irritabilidad
Exploraciones complementarias	Aumento de SGOT, SGPT, BUN, ácido úrico en sangre y potasio en sangre, aumento de creatinina sérica, aumento de bilirrubina sérica

Durante el tratamiento con manidipino y otras dihidropiridinas se han observado y notificado las reacciones adversas siguientes:

Trastornos del sistema nervioso	Vértigo, mareo, cefalea, parestesia, somnolencia
Trastornos cardiacos:	Palpitaciones, taquicardia, dolor torácico, angina de pecho, infarto de miocardio. Algunas dihidropiridinas pueden raras veces producir dolor precordial. En muy raras ocasiones los pacientes con angina de pecho preexistente pueden experimentar un aumento de la frecuencia, duración o gravedad de estos ataques
Trastornos vasculares	Sofocos, hipotensión, hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Náusea, vómitos, estreñimiento, sequedad de boca, trastornos gastrointestinales, gastralgia, dolor abdominal. Muy raramente se han notificado casos de gingivitis e hiperplasia gingival, con frecuencia regresivas tras la retirada del fármaco y que requieren una minuciosa atención dental
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sarpullido, eccema, eritema, prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema, astenia, irritabilidad
Exploraciones complementarias	Aumento reversible de SGOT, SGPT, LDH,

	gamma-GT, fosfatasa alcalina, BUN y creatinina sérica
--	---

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 nacional de notificación incluido en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

Síntomas:

Los posibles síntomas de una sobredosis incluyen hipotensión, shock, estupor, bradicardia, trastornos electrolíticos, deshidratación e insuficiencia renal. La creatinina y los electrolitos séricos deben monitorizarse con frecuencia.

Tratamiento:

Después de una sobredosis, el paciente debe someterse a una estricta monitorización, preferiblemente en una unidad de cuidados intensivos. Si los comprimidos se han tomado recientemente, las medidas que se recomiendan son la inducción al vómito, la administración de carbón activo y la administración de un laxante y/o lavado gástrico. La deshidratación, los trastornos del equilibrio electrolítico y la hipotensión deben tratarse del modo apropiado, por ejemplo con recambio plasmático o, si el resultado es insuficiente, con catecolaminas. Debido al efecto farmacológico prolongado del manidipino, la función cardiovascular de los pacientes que han tomado una sobredosis debe monitorizarse durante por lo menos 24 horas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la ECA y antagonistas del calcio. Código ATC: C09B B12.

Mecanismo de acción

Vivace es una asociación de delapril, un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), y manidipino, un antagonista del calcio dihidropiridínico con actividad hipotensora y propiedades nefroprotectoras. La asociación de estos principios activos mediante mecanismos de acción complementarios produce un efecto hipotensor sinérgico, que reduce la presión arterial en mayor medida que con los componentes por separado.

Efectos farmacodinámicos

Delapril ocasiona el efecto hipotensor al inhibir la conversión de Angiotensina I en Angiotensina II; debido al efecto lipófilo de la asociación, la inhibición se produce principalmente en la pared vascular. Delapril reduce la resistencia periférica y aumenta la eliminación de sodio y agua al bloquear el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

El manidipino, cuya característica es un efecto hipotensor de larga duración, muestra selectividad vascular sobre la zona renal, con aumento del flujo sanguíneo renal, reducción en la resistencia vascular de las arteriolas aferentes y eferentes, y la consecuente disminución de la presión intraglomerular. Los efectos

sobre la hemodinámica renal permiten que la fracción de filtración glomerular se mantenga a lo largo del tiempo. Esta característica se asocia con sus propiedades diuréticas, debido a la inhibición de la reabsorción de agua y sodio en el nivel tubular. La asociación de los dos principios activos (Vivace) produjo, en estudios farmacodinámicos, efectos hipotensores significativamente superiores y de mayor duración en comparación a los obtenidos por los componentes individuales. En pacientes hipertensos, después de una dosis única al día, la presión arterial se mantuvo reducida de manera clínicamente significativa a lo largo de 24 horas.

Eficacia clínica y seguridad

En ensayos clínicos, Vivace ha mostrado una acción hipotensora superior a los componentes por separado. En pacientes no controlados de forma adecuada sometidos a monoterapia con inhibidores de la ECA o antagonistas del calcio, la asociación de delapril y manidipino dio lugar a una reducción clínicamente significativa de la presión arterial sistólica y diastólica (-16/-10 mmHg). En un análisis factorial diseñado para la evaluación de la dosis/respuesta en la presión arterial después de seis semanas de administración de asociaciones de delapril y manidipino, las asociaciones de delapril 30 mg + manidipino 10 mg y de delapril 15 mg + manidipino 5 mg redujeron significativamente la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica en comparación con el placebo, y cumplieron con los criterios de eficacia para uso en segunda línea (reducción media frente a valor basal con la asociación en dosis fijas más alta: -16,5 mmHg de presión arterial sistólica, -12,8 mmHg de presión arterial diastólica; y con la asociación en dosis fijas más baja: -16,0 mmHg de presión arterial sistólica, -10,4 mmHg de presión arterial diastólica). El efecto hipotensor de Vivace se mantiene en el tratamiento a largo plazo.

El descenso de la presión arterial no produjo ningún aumento clínicamente significativo de la frecuencia cardiaca, tanto en el tratamiento de corta como en el de larga duración.

No se dispone de experiencia clínica con pacientes de más de 75 años de edad.

No se ha investigado el efecto de la asociación de delapril y manidipino en la morbilidad y mortalidad.

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

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño en los órganos diana.

VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

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

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

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

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

Población pediátrica

No se dispone de experiencia clínica en población pediátrica.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Delapril

Absorción y Biotransformación

Los estudios farmacocinéticos demostraron que delapril, tras una rápida absorción a través del tubo digestivo, se metaboliza en las formas activas de diácido de delapril (MI) y diácido de 5-hidroxi-delapril (MIII). El metabolito sérico principal es MI, seguido de MIII, mientras que los niveles séricos de MII, un metabolito inactivo cíclico, y delapril inalterado se reducen. El metabolito MI muestra, en comparación con las otras especies circulantes, los valores de concentración sanguínea más altos en un tiempo máximo de 1,3–1,6 horas. La tasa de absorción de delapril se ve ligeramente reducida por la presencia de comida en el tubo digestivo.

Puesto que delapril se metaboliza parcialmente en formas activas en el hígado, esta conversión puede verse ralentizada en sujetos con insuficiencia hepática. No se dispone de experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática o cirrosis hepática.

Distribución

Delapril y MI se unen a las proteínas séricas humanas en más del 95%. Un estudio farmacocinético en situación de equilibrio en personas ancianas no reveló acumulaciones de delapril.

Eliminación

Aproximadamente un 60% del producto se elimina en la orina a las 24 horas, principalmente en forma de metabolitos MI y MIII, y en cantidades mínimas, en forma de delapril inalterado y MII. La excreción en heces es complementaria a la de orina. La administración repetida no produce fenómenos de acumulación de delapril y los metabolitos. Los estudios en poblaciones de pacientes especiales han mostrado que la excreción urinaria de delapril inalterado y su metabolito MI se reduce considerablemente en pacientes con insuficiencia renal grave (creatinina en sangre > 3 mg/dl).

Manidipino

Resorción

Después de la administración oral, el manidipino muestra una concentración plasmática máxima a las 2–3,5 horas, experimentando efecto de primer paso. La absorción del manidipino aumenta en presencia de comida en el tubo digestivo.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es del 99%. El producto se distribuye ampliamente por los tejidos y se metaboliza de forma extensa, sobre todo en el hígado.

Biotransformación

Puesto que el manidipino se metaboliza a nivel hepático, una reducción de la función metabólica del hígado puede modificar su farmacocinética. Los pacientes con insuficiencia hepática leve no presentaron valores farmacocinéticos significativamente alterados en comparación con los sujetos sanos, si bien se observó una tendencia a una exposición sistémica superior en pacientes con insuficiencia hepática más grave.

Eliminación

La eliminación se realiza principalmente a través de las heces (63%) y, en menor proporción, de la orina (31%). Después de administraciones repetidas, no se observa ningún fenómeno de acumulación.

La farmacocinética del manidipino en pacientes con insuficiencia renal no fue diferente en comparación con voluntarios sanos, incluso en el caso de insuficiencia renal grave. En pacientes ancianos, la administración de manidipino se asocia con un aumento de los niveles plasmáticos y una semivida plasmática más prolongada.

La administración simultánea de delapril y manidipino no produjo ninguna interferencia mutua sobre las características farmacocinéticas de los componentes individuales. No se observó acumulación de los dos principios activos tras la administración repetida de la asociación. Después de la administración repetida de la asociación en ancianos, la exposición a los componentes individuales

fue superior en comparación con los pacientes jóvenes, en especial en el caso del manidipino y del metabolito MI de delapril.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La asociación presentó una toxicidad aguda baja y, después de la administración repetida en ratas y perros, se obtuvieron márgenes de seguridad satisfactorios en relación con las dosis terapéuticas recomendadas.

Las manifestaciones tóxicas observadas a dosis elevadas (principalmente disminución de peso corporal y aumento de la incidencia espontánea de cambios renales en ratas, e inducción de hipertrofia gingival reversible en perros) se asociaron a efectos farmacodinámicos exagerados y se correspondieron con la información ya conocida para los componentes individuales, excluyendo de esta forma las interacciones toxicológicas.

Se han realizado estudios de toxicidad en la reproducción con ratas y conejos que recibieron dosis orales de la asociación de delapril y manidipino (relación 3:1).

En un estudio de fertilidad y de desarrollo embrionario temprano en ratas, se observaron efectos embriotóxicos y fetotóxicos, como una mayor incidencia de ectopia testicular, uréter tortuoso, osificación incompleta del esternón y reducción del número de fetos vivos. Estos efectos aparecieron tras la exposición a niveles de fármaco menores a los niveles clínicos recomendados en humanos y a dosis iguales al NOAEL (dosis máxima con la que no se observan efectos adversos) materno de 12 mg/kg/día. No pudo establecerse un NOAEL para efectos embriotóxicos y fetotóxicos.

En un estudio pre y postnatal en ratas, se observaron efectos en el feto al nivel de dosis tóxica maternal más alto, incluidos una mayor pérdida de crías y una menor ganancia de peso corporal. Las dificultades en el parto también se observaron en ratas a niveles de dosis más altos.

En conejos, no se observaron efectos inducidos por la sustancia en el desarrollo embrionario fetal.

No se observó ningún potencial de mutagenicidad con la asociación ni con los componentes individuales, y los datos disponibles para los componentes individuales no indican riesgos potenciales de oncogenicidad en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Hidroxiopropilcelulosa poco sustituida
Hidroxiopropilcelulosa
Estearato de magnesio
Riboflavina
Laca de aluminio E110 (amarillo anaranjado)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísters Alu-Alu.

Cada blíster contiene 14 comprimidos.

El envase contiene 2 blísters (28 comprimidos).

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ningún requisito especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CHIESI ESPAÑA, S.A.U.

Plaça d'Europa, 41-43, Planta 10

08908 L'Hospitalet de Llobregat - Barcelona (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

67.563

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

Febrero de 2006.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2021