

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enalapril e Lercanidipina Teva 10 mg/10 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di enalapril maleato e 10 mg di lercanidipina cloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film biconvesse, rotonde, bianche o biancastre

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale in pazienti con pressione arteriosa non adeguatamente controllata da una monoterapia con lercanidipina 10 mg.

L'associazione fissa Enalapril e Lercanidipina Teva 10 mg/10 mg non deve essere utilizzata per il trattamento iniziale dell'ipertensione.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

I pazienti con pressione arteriosa non adeguatamente controllata da una monoterapia con lercanidipina 10 mg, potrebbero essere trattati sia con lercanidipina 20 mg in monoterapia o passare all'associazione fissa Enalapril e Lercanidipina Teva 10 mg/10 mg.

Si raccomanda la titolazione individuale dei componenti. Se clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione il passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa.

#### Posologia

La dose raccomandata è di una compressa al giorno, almeno 15 minuti prima dei pasti.

#### *Pazienti anziani:*

La dose dipende dalla funzionalità renale del paziente (vedere "Pazienti con danno renale").

#### *Pazienti con danno renale:*

Enalapril e Lercanidipina Teva 10 mg/10 mg è controindicato in pazienti affetti da grave disfunzione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) o in pazienti sottoposti a emodialisi (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Si raccomanda particolare cautela all'inizio del trattamento in pazienti con disfunzione renale da lieve a moderata.

#### *Pazienti con compromissione epatica:*

Enalapril e Lercanidipina Teva 10 mg/10 mg è controindicato in caso di grave disfunzione epatica. Si raccomanda particolare cautela all'inizio del trattamento in pazienti con disfunzione epatica da lieve a moderata.

#### *Popolazione pediatrica:*

Non esiste un uso specifico di Enalapril e Lercanidipina Teva 10 mg/10 mg, per l'indicazione dell'ipertensione, nella popolazione pediatrica .

#### Modo di somministrazione

*Precauzioni necessarie da prendere prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale:*

- Il trattamento deve essere preferibilmente somministrato al mattino almeno 15 minuti prima della colazione.
- Questo medicinale non deve essere assunto con succo di pompelmo (vedere i paragrafi 4.3 e 4.5).

### **4.3 Controindicazioni**

Enalapril e Lercanidipina Teva 10 mg/10 mg non deve essere somministrato in caso di:  
Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

- Ipersensibilità a qualunque ACE-inibitore o ad un bloccante diidropiridinico dei canali del calcio, o ad uno qualsiasi dei componenti presenti nel medicinale
- Anamnesi di angioedema causato da precedente terapia con un ACE-inibitore
- Angioedema ereditario o idiopatico
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere i paragrafi 4.4 e 4.6)
- Associazione con prodotti contenenti aliskiren in pazienti con diabete mellito o danno renale (GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (vedere i paragrafi 4.5 e 5.1)
- Ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro, inclusa la stenosi aortica
- Insufficienza cardiaca congestizia non trattata
- Angina pectoris instabile
- Infarto miocardico avvenuto da meno di un mese
- Grave danno renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), compresi pazienti sottoposti a emodialisi
- Grave compromissione epatica
- Trattamento contemporaneo con:
  - potenti inibitori del CYP3A4 (vedere il paragrafo 4.5)
  - ciclosporina (vedere il paragrafo 4.5)
  - succo di pompelmo (vedere il paragrafo 4.5)

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Ipotensione sintomatica

L'ipotensione sintomatica è stata osservata raramente in pazienti con ipertensione non complicata. Nei pazienti ipertesi trattati con enalapril, è più probabile che l'ipotensione sintomatica si manifesti se il paziente è ipovolemico, ad es., in caso di terapia con diuretici, limitazione del sale nella dieta, dialisi, diarrea o vomito (vedere paragrafo 4.5). È stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti affetti da insufficienza cardiaca, con o senza insufficienza renale associata. È più probabile che ciò possa manifestarsi nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca più grave, a seguito dell'uso di elevate dosi di diuretici dell'ansa, iponatriemia o danno renale funzionale. In tali pazienti, la terapia deve essere iniziata sotto controllo medico ed i pazienti devono essere seguiti attentamente ogni volta che la dose di enalapril e/o del diuretico venga adattata. Considerazioni simili si applicano a pazienti con ischemia cardiaca o patologie cerebrovascolari per le quali un'eccessiva diminuzione della pressione arteriosa potrebbe dar luogo ad infarto miocardico o ad un accidente cerebrovascolare.

Qualora dovesse manifestarsi ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, sottoposto a infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una controindicazione a ulteriori dosi, che possono essere somministrate generalmente senza difficoltà non appena la pressione arteriosa sarà aumentata dopo l'aumento della volemia.

Con enalapril, in alcuni pazienti affetti da insufficienza cardiaca con pressione arteriosa normale o bassa, può manifestarsi un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa sistemica. Questo effetto è previsto e generalmente non costituisce un motivo di interruzione del trattamento. Se l'ipotensione diventa sintomatica, può rendersi necessaria la riduzione della dose e/o l'interruzione del diuretico e/o di enalapril.

#### Sindrome del seno malato

Si raccomanda particolare cautela nell'uso di lercanidipina in pazienti affetti da sindrome del seno malato (senza pacemaker).

#### Disfunzione ventricolare sinistra e ischemia cardiaca

Sebbene studi controllati di emodinamica non abbiano evidenziato alcun danno alla funzione ventricolare, si deve prestare cautela quando pazienti affetti da disfunzione ventricolare sinistra vengono trattati con calcio-antagonisti. È stato evidenziato che i pazienti con ischemia cardiaca mostrano un elevato rischio cardiovascolare durante il trattamento con alcune diidropiridine a breve durata d'azione. Sebbene lercanidipina abbia una lunga durata d'azione, in tali pazienti è richiesta cautela.

In rari casi, alcune diidropiridine possono causare dolore precordiale o angina pectoris. Molto raramente, nei pazienti con angina pectoris pre-esistente, tali attacchi possono manifestarsi con maggiore frequenza, durata o gravità. Potrebbero essere osservati casi isolati di infarto miocardico (vedere paragrafo 4.8).

#### Uso in caso di danno renale

Con enalapril è richiesta particolare cautela durante la fase iniziale del trattamento, in pazienti con danno renale da lieve a moderato. Il monitoraggio di routine del potassio e della creatinina serici fanno parte della normale pratica medica per questi pazienti.

E' stata osservata insufficienza renale associata ad enalapril, in pazienti affetti da grave insufficienza cardiaca o patologia renale latente, compresa la stenosi dell'arteria renale. Se tempestivamente diagnosticata e adeguatamente trattata, l'insufficienza renale, quando associata a una terapia con enalapril, risulta generalmente reversibile.

Alcuni pazienti ipertesi, apparentemente senza una patologia renale pre-esistente, hanno sviluppato un aumento dei livelli di urea e creatinina nel sangue quando enalapril è stato somministrato contemporaneamente ad un diuretico. Potrebbe essere necessaria una riduzione della dose di enalapril e/o l'interruzione del diuretico. Questa situazione dovrebbe far emergere la presenza di stenosi latente dell'arteria renale (vedere paragrafo 4.4, Ipertensione renovascolare).

#### Ipertensione renovascolare

C'è un rischio aumentato di ipotensione e insufficienza renale quando pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o con stenosi dell'arteria di un solo rene funzionante, sono trattati con ACE-inibitori. La perdita della funzione renale può manifestarsi solo con lievi modifiche della creatinina sierica. In questi pazienti, la terapia deve essere iniziata sotto stretto controllo medico, con dosi ridotte e accurata titolazione e monitorando la funzione renale.

#### Trapianto renale

Non c'è esperienza clinica riguardo l'uso di lercanidipina o enalapril in pazienti recentemente sottoposti a trapianto di rene. Il trattamento con Enalapril e Lercanidipina Teva 10 mg/10 mg va quindi evitato.

#### Insufficienza epatica

Nei pazienti affetti da disfunzione epatica, l'effetto antiipertensivo di lercanidipina può risultare potenziato.

Raramente, gli ACE-inibitori sono stati associati ad una sindrome che inizia con ittero colestatico o epatite e progredisce a necrosi epatica fulminante e, a volte, morte. Il meccanismo di questa sindrome non è noto. I pazienti che sono in trattamento ACE-inibitori e che sviluppano ittero o

marcato innalzamento dei valori degli enzimi epatici, devono interrompere l'assunzione dell' ACE-inibitore e ricevere assistenza medica adeguata.

#### Neutropenia/agranulocitosi

Neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia sono state osservate in pazienti in trattamento con ACE-inibitori. Nei pazienti con funzionalità renale normale e senza altri fattori complicanti, raramente si manifesta neutropenia. Enalapril deve essere usato con estrema cautela nei pazienti affetti da collagenopatie vascolari, in terapia con immunosoppressori, in trattamento con allopurinolo, procainamide, o con una combinazione di tali fattori complicanti, in particolare se vi è un pre-esistente danno della funzionalità renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato gravi infezioni che in alcuni casi non hanno risposto ad una terapia antibiotica intensiva. Se enalapril viene usato in tali pazienti, si consiglia il monitoraggio periodico della conta dei globuli bianchi, ed i pazienti devono essere informati circa la necessità di riferire qualsiasi segnale di infezione.

#### Ipersensibilità/edema angioneurotico

In pazienti trattati con gli ACE-inibitori, incluso enalapril, sono stati osservati casi di edema angioneurotico di viso, estremità, labbra, lingua, glottide e/o laringe. Questo può manifestarsi in qualsiasi momento durante la terapia. In questi casi, la somministrazione di enalapril deve essere prontamente interrotta e deve essere istituito un appropriato monitoraggio per assicurare la completa risoluzione dei sintomi prima della dimissione del paziente. Anche in quei casi in cui si manifesta solamente il gonfiore della lingua, senza sofferenza respiratoria, i pazienti possono richiedere una prolungata osservazione, poiché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente.

Molto raramente sono stati osservati eventi fatali dovuti ad angioedema associato con edema laringeo o edema della lingua. È verosimile che manifestino ostruzione delle vie respiratorie i pazienti nei quali vi sia il coinvolgimento di lingua, glottide o laringe, specialmente quelli con storia di interventi chirurgici alle vie aeree.

Qualora vi sia il coinvolgimento di lingua, glottide o laringe che possa provocare l'ostruzione delle vie respiratorie, si deve prontamente somministrare una terapia adeguata che può includere la somministrazione sottocutanea di adrenalina diluita 1: 1000 (da 0,3 ml a 0,5 ml) e/o adottare le misure per assicurare al paziente la pervietà delle vie aeree.

Nei pazienti di colore che ricevono ACE-inibitori è stata osservata una maggiore incidenza di Angioedema, rispetto a pazienti non di colore.

I pazienti con anamnesi di angioedema non correlato alla terapia con ACE-inibitori possono avere un maggiore rischio di angioedema durante la somministrazione di un ACE-inibitore (vedere anche paragrafo 4.3).

#### *Uso concomitante di inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus)*

I pazienti che assumono una terapia concomitante con inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus) possono essere esposti a un rischio maggiore di angioedema (ad es., gonfiore delle vie aeree o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

#### Reazioni anafilattoidi durante la desensibilizzazione agli imenotteri

Raramente, pazienti trattati con ACE inibitori durante la desensibilizzazione con il veleno di imenotteri hanno manifestato reazioni anafilattoidi pericolose per la vita. Tali reazioni sono state evitate interrompendo temporaneamente la terapia con ACE-inibitore prima di ogni trattamento di desensibilizzazione.

#### Reazioni anafilattoidi durante LDL-afèresi

Raramente, pazienti in trattamento con ACE-inibitori durante l'afèresi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato, hanno manifestato reazioni anafilattoidi pericolose per la vita. Il manifestarsi di tali reazioni è stato evitato interrompendo temporaneamente la terapia con ACE-inibitore prima di ogni afèresi.

### Ipoglicemia

I pazienti diabetici trattati con agenti antidiabetici orali o insulina e che iniziano un trattamento con ACE-inibitori devono essere avvisati di controllare attentamente il manifestarsi di ipoglicemia, specialmente durante il primo mese di concomitante uso della terapia con combinazione fissa (vedere il paragrafo 4.5).

### Tosse

È stata osservata tosse con l'uso di ACE-inibitori. Tipicamente si tratta di tosse non produttiva, persistente, e si risolve dopo l'interruzione della terapia. La tosse indotta da ACE-inibitori deve essere considerata come parte della diagnosi differenziale della tosse.

### Chirurgia/anestesia

Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico maggiore o durante l'anestesia con agenti che causano ipotensione, enalapril blocca la formazione di angiotensina II secondariamente ad un compensatorio rilascio di renina. Se si manifesta ipotensione ed è considerata essere una conseguenza di tale meccanismo, è possibile correggerla espandendo la volemia.

### Iperpotassiemia

In alcuni pazienti trattati con gli ACE-inibitori, incluso enalapril, è stato osservato un innalzamento del potassio sierico. I fattori di rischio per lo sviluppo di iperpotassiemia includono: insufficienza renale, peggioramento della funzione renale, età (> di 70 anni), diabete mellito, eventi intercorrenti quali disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e contemporanea assunzione di diuretici risparmiatori di potassio (ad es., spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, o quei pazienti che assumono altri farmaci noti per aumentare i livelli sierici di potassio (ad es., eparina, cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo).

L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, può portare, particolarmente in pazienti con funzionalità renale compromessa, ad un aumento significativo del potassio sierico. L'iperpotassiemia può causare serie aritmie, talvolta fatali. Qualora fosse ritenuto appropriato l'uso contemporaneo di enalapril ed uno degli agenti sopra menzionati, essi devono essere usati con cautela e con frequente monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

### Litio

L'uso combinato di litio ed enalapril va generalmente evitato (vedere paragrafo 4.5).

### Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

C'è evidenza che l'uso contemporaneo di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, aumenti il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren è pertanto da evitare (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

### Induttori del CYP3A4

Induttori del CYP3A4 quali gli anticonvulsivanti (es., fenitoina, carbamazepina) e rifampicina, possono ridurre i livelli sierici di lercanidipina, e quindi l'efficacia del farmaco può risultare inferiore a quella attesa (vedere paragrafo 4.5).

### Differenze etniche

Come per gli altri ACE-inibitori, enalapril sembra essere meno efficace nel ridurre la pressione arteriosa nei pazienti di colore, rispetto a quelli non di colore, probabilmente perché spesso i livelli plasmatici di renina sono inferiori nella popolazione ipertesa di colore.

### Gravidanza

Enalapril e Lercanidipina Teva 10 mg/10 mg non va somministrato durante la gravidanza.

Gli ACE-inibitori, quali enalapril, non devono essere utilizzati durante la gravidanza. Tranne nel caso in cui la somministrazione di ACE-inibitori sia considerata essenziale, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono passare a trattamenti antiipertensivi alternativi per i quali sia stato stabilito un profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Non appena la gravidanza viene diagnosticata, il trattamento con gli ACE-inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se necessario, si deve iniziare una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Anche l'uso di lercanidipina va evitato durante la gravidanza o in quelle donne che potrebbero essere in stato di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

### Allattamento

L'uso di Enalapril e Lercanidipina Teva 10 mg/10 mg va evitato durante l'allattamento (vedere il paragrafo 4.6).

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di questa associazione non sono state dimostrate nei bambini.

### Alcol

L'assunzione di alcol deve essere evitata in quanto potrebbe potenziare l'effetto vasodilatatore dei farmaci antiipertensivi (vedere paragrafo 4.5).

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

L'effetto antiipertensivo di Enalapril e Lercanidipina Teva 10 mg/10 mg potrebbe essere potenziato da altri farmaci ipotensivi, quali diuretici, beta-bloccanti, alfa-bloccanti ed altre sostanze.

Inoltre, sono state osservate le seguenti interazioni con uno o l'altro componente dell'associazione fissa.

### ***Enalapril maleato***

#### Duplica blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

I dati degli studi clinici hanno evidenziato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta), rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

#### Diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio

Gli ACE-inibitori attenuano la perdita di potassio indotta dai diuretici. I diuretici risparmiatori di potassio (es., spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio, possono portare ad un significativo aumento del livello di potassio sierico. Se ne è indicato l'uso contemporaneo a causa di una dimostrata ipopotassiemia, essi devono essere usati con cautela e con monitoraggio frequente del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

#### Diuretici (tiazidi o diuretici dell'ansa)

Un precedente trattamento con diuretici ad alte dosi può dare luogo a ipovolemia e a rischio di ipotensione, quando si inizia la terapia con enalapril (vedere il paragrafo 4.4). Gli effetti ipotensivi possono essere ridotti attraverso l'interruzione del diuretico, l'aumento della volemia o l'assunzione di sale, oppure iniziando la terapia con una dose ridotta di enalapril.

### Altri antiipertensivi

L'uso contemporaneo con altri antiipertensivi può aumentare gli effetti ipotensivi di enalapril. L'uso concomitante di nitroglicerina ed altri nitrati o vasodilatatori può comportare un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa.

#### Litio

Nel caso in cui il Litio venga contemporaneamente somministrato con gli ACE-inibitori, sono stati osservati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e dei suoi effetti tossici. L'uso contemporaneo di diuretici tiazidici può ulteriormente aumentare la concentrazione sierica di litio, con conseguente aumento del rischio di tossicità da litio con ACE-inibitori. L'uso di enalapril con il litio va evitato, ma se l'associazione fosse necessaria, dovrà essere effettuato un accurato monitoraggio dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4).

#### Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici/narcotici

Il contemporaneo uso di alcuni medicinali anestetici, antidepressivi triciclici ed antipsicotici con ACE-inibitori può dare luogo ad un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa (vedere il paragrafo 4.4).

#### Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (COX-2)

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (inibitori della COX-2) possono ridurre gli effetti dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. Di conseguenza, i FANS e gli inibitori selettivi della COX-2 possono attenuare l'effetto antiipertensivo degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II o degli ACE-inibitori.

La contemporanea assunzione di FANS (inclusi gli inibitori della COX-2) e di antagonisti del recettore dell'angiotensina II o di ACE-inibitori esercita un effetto additivo nell'aumento del potassio sierico, e ciò può provocare un deterioramento della funzione renale. Tali effetti sono generalmente reversibili. Raramente si può manifestare insufficienza renale acuta, specialmente in pazienti con funzionalità renale compromessa (come gli anziani o i pazienti con ipovolemia, inclusi i pazienti trattati con diuretici).

La contemporanea assunzione dei farmaci sopra menzionati va quindi gestita con prudenza nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e la funzionalità renale dopo l'inizio di una terapia concomitante deve essere monitorata periodicamente.

#### Oro

Reazioni nitritoidi (i sintomi includono vampate al viso, nausea, vomito e ipotensione) sono state raramente osservate in pazienti sottoposti a terapia con oro iniettabile (sodio aurotiomalato) e contemporanea somministrazione di ACE-inibitori, incluso enalapril.

#### Farmaci simpaticomimetici

I farmaci simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antiipertensivi degli ACE-inibitori.

#### Antidiabetici

Studi epidemiologici suggeriscono che la contemporanea somministrazione di ACE-inibitori e farmaci antidiabetici (insulina, ipoglicemizzanti orali) può provocare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante di questi ultimi, con rischio di ipoglicemia. Sembra che questi casi si verifichino con maggiore probabilità durante le prime settimane di trattamento combinato ed in pazienti con danno renale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

#### Alcol

L'alcol potenzia l'effetto ipotensivo degli ACE-inibitori.

#### Acido acetilsalicilico, trombolitici e $\beta$ -bloccanti

Enalapril può essere somministrato in sicurezza con acido acetilsalicilico (a dosi cardiologiche), ai trombolitici e ai  $\beta$ -bloccanti.

#### Inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus)



I pazienti che assumono una terapia con inibitori di mTOR possono essere esposti a un maggiore rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

#### Cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo)

I pazienti che assumono cotrimossazolo concomitante (trimetoprim/sulfametossazolo) possono essere esposti a un maggiore rischio di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4).

### ***Lercanidipina***

#### Inibitori del CYP3A4

Poiché lercanidipina viene metabolizzata dall'enzima CYP3A4, la contemporanea somministrazione di inibitori ed induttori del CYP3A4 può interagire con il metabolismo e l'eliminazione della lercanidipina.

È controindicata la combinazione di lercanidipina e potenti inibitori del CYP3A4 (ad es., ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir, eritromicina, troleandomicina) (vedere paragrafo 4.3).

Uno studio di interazione con ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, ha mostrato un considerevole aumento dei livelli plasmatici di lercanidipina (un aumento di 15 volte dell'area sotto la curva concentrazione/tempo (AUC) del farmaco e un incremento di 8 volte della  $C_{max}$  per l'eutomero S-lercanidipina).

#### Ciclosporina

Ciclosporina e lercanidipina non devono essere utilizzate insieme (vedere il paragrafo 4.3).

In seguito alla contemporanea somministrazione, è stato osservato un aumento dei livelli plasmatici di entrambi i medicinali. Uno studio condotto su giovani volontari sani ha dimostrato che quando viene somministrata la ciclosporina 3 ore dopo l'assunzione di lercanidipina, i livelli plasmatici di lercanidipina non cambiano, mentre l'AUC della ciclosporina aumenta del 27%. La co-somministrazione di lercanidipina con ciclosporina ha causato un aumento di 3 volte dei livelli plasmatici di lercanidipina e un aumento del 21% dell'AUC di ciclosporina.

#### Succo di pompelmo

Lercanidipina non deve essere assunta insieme al succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.3).

Come per altre diidropiridine, il metabolismo di lercanidipina può essere inibito dall'ingestione di succo di pompelmo, con un conseguente aumento della disponibilità sistemica di lercanidipina ed un aumento dell'effetto ipotensivo.

#### Alcol

L'assunzione di alcol deve essere evitata in quanto può potenziare l'effetto vasodilatatore dei farmaci antiipertensivi (vedere paragrafo 4.4).

#### Substrati del CYP3A4

È richiesta cautela nella co-prescrizione di lercanidipina con altri substrati del CYP3A4 quali terfenadina, astemizolo, farmaci antiaritmici di classe III come ad es., amiodarone e chinidina.

#### Induttori di CYP3A4

Uso contemporaneo di lercanidipina con induttori dell'enzima CYP3A4 quali anticonvulsivanti (es., fenitoina, carbamazepina) e rifampicina deve essere approcciato con cautela, poiché l'effetto antiipertensivo di lercanidipina può risultare ridotto. La pressione arteriosa deve essere quindi monitorata più frequentemente del normale.

#### Digossina

In pazienti sottoposti a trattamento cronico con  $\beta$ -metildigossina, la contemporanea somministrazione di 20 mg di lercanidipina non ha evidenziato alcuna interazione farmacocinetica. Volontari sani trattati con digossina, dopo somministrazione di 20 mg di lercanidipina, hanno mostrato un incremento medio

di  $C_{max}$  della digossina del 33%, mentre l'AUC e la clearance renale non sono state significativamente modificate. I pazienti trattati contemporaneamente con digossina devono essere attentamente monitorati per individuare eventuali segni di tossicità da digossina.

#### Midazolam

In volontari anziani, la contemporanea somministrazione di midazolam 20 mg per via orale, ha aumentato l'assorbimento di lercanidipina (di circa il 40%) e ne ha diminuito la velocità di assorbimento ( $t_{max}$  ritardato da 1,75 a 3 ore). Non sono state osservate variazioni nelle concentrazioni di midazolam.

#### Metoprololo

Quando lercanidipina è stata contemporaneamente somministrata con metoprololo - un  $\beta$ -bloccante eliminato principalmente dal fegato - la biodisponibilità del metoprololo è rimasta invariata, mentre la biodisponibilità di lercanidipina è stata ridotta del 50%. Questo effetto potrebbe essere dovuto alla riduzione del flusso sanguigno epatico causato dai  $\beta$ -bloccanti e pertanto potrebbe verificarsi anche con altri farmaci di questa classe. Ciononostante, la lercanidipina può essere usata in modo sicuro contemporaneamente ai bloccanti dei recettori  $\beta$ -adrenergici.

#### Cimetidina

La contemporanea somministrazione di cimetidina, 800 mg al giorno, non causa modifiche significative nei livelli plasmatici di lercanidipina, ma con dosi superiori è richiesta cautela in quanto la biodisponibilità di lercanidipina potrebbe aumentare e, di conseguenza, anche il suo effetto ipotensivo.

#### Fluoxetina

Uno studio di interazione con fluoxetina (un inibitore di CYP2D6 e CYP3A4), condotto su volontari sani dell'età di  $65 \pm 7$  anni (media  $\pm$  d.s.), non ha evidenziato alcuna variazione clinicamente rilevante della farmacocinetica di lercanidipina.

#### Simvastatina

Durante la contemporanea e ripetuta somministrazione di una dose da 20 mg di lercanidipina con 40 mg di simvastatina, la AUC di lercanidipina non ha riportato variazioni significative, mentre la AUC di simvastatina è aumentata del 56% e quella del suo principale metabolita attivo, il  $\beta$ -idrossiacido, del 28%. È improbabile che tali variazioni abbiano rilevanza clinica. Non è prevista alcuna interazione in caso di somministrazione di lercanidipina al mattino e di simvastatina alla sera, come indicato per questo farmaco.

#### Warfarin

La contemporanea somministrazione di 20 mg di lercanidipina a volontari sani a digiuno non ha alterato la farmacocinetica di warfarin.

#### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solamente negli adulti.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

##### *Enalapril*

L'uso di ACE-inibitori (enalapril) va evitato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di ACE-inibitori (enalapril) è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Non sono disponibili evidenze epidemiologiche conclusive relative al rischio di teratogenicità, a seguito dell'esposizione agli ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza; tuttavia, non è possibile escludere un lieve aumento del rischio. A meno che il proseguimento della terapia di ACE-inibitori non sia considerato essenziale, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono passare ad un trattamento antiipertensivo alternativo che abbia un profilo di sicurezza per l'uso in

gravidanza. Quando la gravidanza viene diagnosticata, il trattamento con ACE-inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se necessario, deve essere iniziata una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione alla terapia con ACE-inibitori durante il secondo e il terzo trimestre induce, nell'essere umano, fetotossicità (diminuzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo dell'ossificazione cranica) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3). Si sono verificati casi di oligoidramnios materna, che presumibilmente indica una ridotta funzionalità renale fetale e che può indurre contratture degli arti, deformazioni cranio-facciali e sviluppo di ipoplasia polmonare.

Qualora si sia verificata un'esposizione agli ACE-inibitori dopo il secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I bambini le cui madri hanno assunto ACE-inibitori devono essere strettamente monitorati per verificare l'insorgenza di ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Lercanidipina*

Studi condotti su animali con lercanidipina non hanno mostrato effetti teratogeni, che invece sono stati osservati con l'uso di altri composti diidropiridinici.

Non sono disponibili dati clinici relativi all'esposizione a lercanidipina in gravidanza, pertanto va evitato l'uso in gravidanza o in donne in età fertile a meno che non vengano attuate efficaci misure contraccettive.

#### *Associazione enalapril e lercanidipina*

Non vi sono dati, o sono limitati, relativi all'uso dell'associazione enalapril maleato/lercanidipina cloridrato in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali relativi alla tossicità riproduttiva sono insufficienti (vedere paragrafo 5.3). L'uso di Enalapril e Lercanidipina Teva 10 mg/10 mg è controindicato nel secondo e terzo trimestre di gravidanza. Va evitato durante il primo trimestre di gravidanza ed in donne in età fertile che non utilizzano alcuna contraccezione.

#### Allattamento

##### *Enalapril*

Dati limitati di farmacocinetica evidenziano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). Sebbene queste concentrazioni sembrino essere clinicamente irrilevanti, l'uso di enalapril durante l'allattamento va evitato per i neonati pretermine e nelle prime settimane dopo il parto, a causa del rischio ipotetico di effetti cardiovascolari e renali e perché non vi è sufficiente esperienza clinica. Nei neonati più grandi, l'uso di enalapril nelle madri che allattano può essere preso in considerazione, se ritenuto necessario per la madre, e il bambino deve essere seguito per la possibile comparsa di effetti avversi.

##### *Lercanidipina*

L'escrezione di lercanidipina nel latte umano non è nota.

##### *Enalapril e lercanidipina in associazione*

Di conseguenza, Enalapril e Lercanidipina Teva 10 mg/10 mg non deve essere usato durante l'allattamento.

#### Fertilità

In alcuni pazienti trattati con calcio-antagonisti sono state osservate variazioni biochimiche reversibili nella testa degli spermatozoi, che potrebbero pregiudicare la fecondazione. Nei casi in cui fecondazioni *in vitro* ripetute non abbiano successo, e in mancanza di altre spiegazioni, è possibile attribuirne la causa ai calcio-antagonisti.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Enalapril e Lercanidipina Teva altera moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Comunque, è consigliabile cautela in quanto possono manifestarsi capogiri, astenia, affaticamento e, in casi rari, sonnolenza (vedere paragrafo 4.8).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

## Sintesi del profilo di sicurezza

La sicurezza di enalapril/lercanidipina è stata valutata in cinque studi clinici controllati condotti in doppio-cieco e in due studi a lungo termine condotti in aperto. In totale, 1.141 pazienti hanno ricevuto enalapril/lercanidipina ad una dose di 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg e 20 mg/20 mg. Gli effetti indesiderati osservati con la terapia combinata sono simili a quelli già osservati a seguito della singola somministrazione di uno o dell'altro componente. Le reazioni avverse più comunemente riportate durante il trattamento con enalapril/lercanidipina sono state: tosse (4,03%), capogiro (1,67%) e cefalea (1,67%).

## Sintesi tabellare delle reazioni avverse

Nella tabella sottostante, le reazioni avverse riportate negli studi clinici condotti con somministrazione di enalapril/lercanidipina 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg e 20 mg/20 mg e per le quali sia stata stabilita una ragionevole relazione causale vengono elencate in base alla classificazione sistemica organica di MedDRA ed alla frequenza: molto comune (>1/10), comune (>1/100, <1/10), non comune (>1/1000, <1/100), raro (>1/10.000, <1/1.000), molto raro (<1/10.000), non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

<b>Disturbi del sistema emolinfopoietico</b>	
Non comune	Trombocitopenia
Raro	Emoglobina ridotta
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Raro	Ipersensibilità
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Non comune	Iperpotassiemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Non comune	Ansia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune	Capogiro, cefalea
Non comune	Capogiro posturale
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Non comune	Vertigine
Raro	Tinnitus
<b>Patologie cardiache</b>	
Non comune	Tachicardia, palpitazioni
<b>Patologie vascolari</b>	
Non comune	Rossore, ipotensione
Raro	Collasso circolatorio
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Comune	Tosse
Raro	Gola secca, dolore orofaringeo

<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Non comune	Dolore addominale, stipsi, nausea
Raro	Dispepsia, edema delle labbra, disturbo della lingua, diarrea, bocca secca, gengivite
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Non comune	ALT aumentata, AST aumentata
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non comune	Eritema
Raro	Angioedema, tumefazione del viso, dermatite, eruzione cutanea, orticaria
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Non comune	Artralgia
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non comune	Pollachiuria
Raro	Nicturia, poliuria
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
Raro	Disfunzione erettile
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Non comune	Astenia, stanchezza, sensazione di caldo, edema periferico

*Gli effetti indesiderati che si sono manifestati in un solo paziente sono riportati sotto la frequenza rara.*

#### Informazioni aggiuntive sui singoli componenti.

Gli effetti indesiderati osservati con uno solo dei componenti (enalapril o lercanidipina), possono potenzialmente essere effetti indesiderati anche per l'associazione enalapril/lercanidipina, anche se non sono stati osservati negli studi clinici o durante il periodo successivo alla commercializzazione.

#### Enalapril da solo

Gli effetti indesiderati riportati per enalapril sono:

##### *Patologie del sistema emolinfopoietico:*

Non comune: anemia (comprese le forme aplastiche ed emolitiche)

Raro: neutropenia, emoglobina ridotta, ematocrito ridotto, trombocitopenia, agranulocitosi, depressione midollare, pancitopenia, linfadenopatia, malattie autoimmuni

##### *Patologie endocrine:*

Non nota: secrezione inappropriata di ormone antidiuretico (SIADH).

##### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione:*

Non comune: ipoglicemia (vedere il paragrafo 4.4)

##### *Patologie del sistema nervoso e disturbi psichiatrici:*

Comune: cefalea, depressione

Non comune: confusione, sonnolenza, insonnia, nervosismo, parestesia, vertigine  
Raro: sogni anormali, disturbi del sonno

*Patologie dell'occhio:*

Molto comune: visione annebbiata

*Patologie cardiache e vascolari:*

Molto comune: capogiro

Comune: ipotensione (inclusa l'ipotensione ortostatica), sincope, dolore toracico, disturbi del ritmo cardiaco, angina pectoris, tachicardia

Non comune: ipotensione ortostatica, palpitazioni, infarto miocardico o accidente cerebrovascolare\*, possibilmente secondario a seguito di eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere il paragrafo 4.4)

Raro: fenomeno di Raynaud

\* Negli studi clinici, i tassi di incidenza erano paragonabili a quelli osservati nei gruppi trattati con placebo e con controllo attivo.

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:*

Molto comune: tosse

Comune: dispnea

Non comune: rinorrea, dolore alla gola e raucedine, broncospasmo/asma

Raro: infiltrazione polmonare, rinite, alveolite allergica/polmonite eosinofila

*Patologie gastrointestinali:*

Molto comune: nausea

Comune: diarrea, dolore addominale, alterazione del gusto

Non comune: ileo, pancreatite, vomito, dispepsia, stipsi, anoressia, irritazione gastrica, bocca secca, ulcera peptica

Raro: stomatite/ulcerazioni aftose, glossite

Molto raro: angioedema intestinale

*Patologie epatobiliari:*

Raro: insufficienza epatica, epatite – sia epatocellulare che colestatica, epatite inclusa necrosi epatica, colestasi (incluso ittero)

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*

Comune: eruzione cutanea, ipersensibilità/edema angioneurotico: sono stati osservati casi di edema angioneurotico a viso, estremità, labbra, lingua, glottide e/o laringe (vedere il paragrafo 4.4)

Non comune: sudorazione, prurito, orticaria, alopecia

Raro: eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, necrolisi tossica epidermica, pemfigo, eritroderma

È stato osservato un complesso sintomatologico che può includere alcune o tutte le seguenti condizioni: febbre, sierosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, positività per gli anticorpi antinucleo (ANA), VES elevata, eosinofilia e leucocitosi. Possono comparire eruzione cutanea, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

*Patologie renali e urinarie:*

Non comune: disfunzione renale, insufficienza renale, proteinuria

Raro: oliguria

*Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:*

Non comune: disfunzione erettile

Raro: ginecomastia

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:*

Molto comune: astenia  
Comune: affaticamento  
Non comune: crampi muscolari, rossore, tinnitus, malessere, febbre

*Esami diagnostici:*

Comune: iperpotassiemia, aumento della creatininemia  
Non comune: aumento dell'urea nel sangue, iponatremia  
Raro: enzimi epatici aumentati, bilirubinemia sierica aumentata.

Lercanidipina da sola

Le reazioni avverse al farmaco più comunemente osservate in studi clinici controllati comprendono: cefalea, capogiro, edema periferico, tachicardia, palpitazioni e rossore, ognuna delle quali si è manifestata in meno dell'1% dei pazienti.

*Disturbi del sistema immunitario:*

Molto raro: ipersensibilità

*Disturbi psichiatrici:*

Raro: sonnolenza

*Patologie del sistema nervoso:*

Non comune: cefalea, capogiro

*Patologie cardiache:*

Non comune: tachicardia, palpitazioni

Raro: angina pectoris

*Patologie vascolari:*

Non comune: rossore

Molto raro: sincope

*Patologie gastrointestinali:*

Raro: nausea, dispepsia, diarrea, dolore addominale, vomito

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*

Raro: eruzione cutanea

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:*

Raro: mialgia

*Patologie renali e urinarie:*

Raro: poliuria

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:*

Non comune: edema periferico

Raro: astenia, stanchezza

Sulla base delle segnalazioni spontanee effettuate nel corso dell'esperienza successiva alla commercializzazione, le seguenti reazioni avverse sono state osservate molto raramente (< 1/10.000): ipertrofia gengivale, transaminasi sieriche aumentate e reversibili, ipotensione, pollachiuria e dolore toracico.

Alcune diidropiridine possono raramente causare dolore precordiale localizzato o angina pectoris. Molto raramente, in pazienti con angina pectoris pre-esistente potrebbe manifestarsi un aumento di frequenza, durata o gravità di questi attacchi. Possono verificarsi casi isolati di infarto miocardico.

Non risultano effetti negativi di lercanidipina sulla glicemia o sui livelli sierici dei lipidi.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

#### **4.9 Sovradosaggio**

Nell'esperienza successiva alla commercializzazione, con la somministrazione di enalapril/lercanidipina a dosi da 100 fino a 1.000 mg ciascuna sono stati riportati alcuni casi di sovradosaggio intenzionale che hanno richiesto l'ospedalizzazione. I sintomi riferiti (diminuita pressione sistolica, bradicardia, irrequietezza, sonnolenza e dolore al fianco) potrebbero essere anche stati causati dalla contemporanea somministrazione di alte dosi di altri farmaci (ad es.  $\beta$ -bloccanti).

#### Sintomi di sovradosaggio con enalapril e lercanidipina assunti separatamente:

I sintomi più importanti di sovradosaggio riportati con enalapril fino ad oggi consistono in una marcata ipotensione (che inizia circa sei ore dopo l'ingestione delle compresse), in concomitanza ad un contemporaneo blocco del sistema renina-angiotensina e stupore. I sintomi associati a sovradosaggio da ACE-inibitori possono includere shock circolatorio, alterazioni elettrolitiche, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiri, ansia e tosse. Dopo ingestione di 300 mg e 440 mg di enalapril, sono stati riportati livelli sierici di enalaprilato rispettivamente 100 e 200 volte più elevati di quelli osservati normalmente seguito con l'uso di dosi terapeutiche.

Come con altre diidropiridine, il sovradosaggio di lercanidipina potrebbe causare eccessiva vasodilatazione periferica con marcata ipotensione e tachicardia riflessa.

#### Trattamento dei casi di sovradosaggio da enalapril e lercanidipina assunti separatamente:

Il trattamento raccomandato per il sovradosaggio da enalapril è l'infusione endovenosa di soluzione fisiologica.

In presenza di ipotensione, il paziente deve essere posizionato in posizione anti-shock. Se disponibile, si può anche prendere in considerazione il trattamento infusionale di angiotensina II e/o catecolamine per via endovenosa. Se l'ingestione delle compresse è recente, si devono adottare misure per eliminare l'enalapril maleato (ad es., vomito, lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti o sodio solfato). Enalaprilato può essere rimosso dal sistema circolatorio attraverso emodialisi (vedere paragrafo 4.4). L'applicazione di pacemaker è indicata in caso di bradicardia resistente alla terapia. Monitorare continuamente i parametri vitali, gli elettroliti sierici e la creatinina.

Con lercanidipina, in caso di grave ipotensione, bradicardia e incoscienza, il supporto cardiovascolare può essere d'aiuto, con atropina somministrata per via endovenosa al fine di contrastare la bradicardia.

Considerata la prolungata azione farmacologica di lercanidipina, lo stato cardiovascolare dei pazienti che hanno assunto un sovradosaggio deve essere monitorato per almeno 24 ore. Non vi sono informazioni sull'utilità della dialisi. Poiché il farmaco è altamente lipofilo, è molto improbabile che i livelli plasmatici siano indicativi della durata della fase di rischio. La dialisi potrebbe non essere efficace.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**



Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori calcio-antagonisti: enalapril e lercanidipina  
Codice ATC: C09BB02

Enalapril e Lercanidipina Teva 10 mg/10 mg è un'associazione fissa di un ACE-inibitore (enalapril) ed un calcio-antagonista (lercanidipina), due farmaci antiipertensivi con meccanismi d'azione complementari nel controllo della pressione sanguigna in pazienti con ipertensione essenziale.

### Enalapril

Enalapril maleato è il sale maleato di enalapril, un derivato di due aminoacidi, L-alanina e L-prolina. L'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) è una peptidil-dipeptidasi che catalizza la conversione dell'angiotensina I nella sostanza ad azione vasocostrittrice angiotensina II. Dopo l'assorbimento, enalapril viene idrolizzato ad enalaprilato, che inibisce l'ACE. L'inibizione dell'ACE dà luogo ad una diminuzione dei livelli plasmatici di angiotensina II, con un aumento dell'attività di renina plasmatica (dovuto alla rimozione del feedback negativo sul rilascio della renina) ed una diminuzione della secrezione di aldosterone.

Poiché l'ACE è identico all'enzima chininasi II, enalapril può anche inibire la degradazione di bradichinina, un potente peptide vasodilatatore. Tuttavia, il ruolo di questo meccanismo nell'ambito degli effetti terapeutici di enalapril non è ancora noto.

Sebbene il meccanismo attraverso cui enalapril riduce la pressione arteriosa venga primariamente attribuito alla soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, enalapril produce effetti antiipertensivi anche in pazienti con ridotti livelli di renina.

La somministrazione di enalapril a pazienti ipertesi produce una riduzione della pressione arteriosa, sia in posizione supina che eretta, senza un significativo aumento della frequenza cardiaca.

L'ipotensione posturale ortostatica sintomatica non è frequente. In alcuni pazienti, prima di ottenere un controllo ottimale della pressione arteriosa possono essere necessarie alcune settimane di trattamento. La brusca interruzione di enalapril non è stata associata al rapido aumento della pressione arteriosa.

L'efficacia dell'attività ACE-inibitoria inizia normalmente dalle 2 alle 4 ore dopo somministrazione orale di una singola dose di enalapril. L'inizio dell'azione antiipertensiva si osserva di solito dopo un'ora e la massima attività di riduzione della pressione arteriosa viene raggiunta entro 4 - 6 ore dalla somministrazione. La durata dell'effetto dipende dalla dose, ed alle dosi raccomandate gli effetti emodinamici ed antiipertensivi persistono per almeno 24 ore.

Da studi emodinamici condotti su pazienti con ipertensione essenziale, è emerso che la riduzione della pressione arteriosa è associata ad una riduzione delle resistenze arteriose periferiche, con un aumento della gittata cardiaca e nessuna o minime variazioni, della frequenza cardiaca. Dopo la somministrazione di enalapril si è verificato un aumento del flusso ematico renale, mentre la velocità di filtrazione glomerulare è rimasta invariata. Non sono comparsi segni di ritenzione idrica o sodica. Comunque, nei pazienti che, prima del trattamento, avevano una ridotta velocità di filtrazione glomerulare tale velocità è generalmente aumentata.

Negli studi clinici a breve termine condotti su pazienti diabetici e non diabetici, con patologie renali, dopo la somministrazione di enalapril, sono state osservate diminuzioni dell'albuminuria e dell'escrezione urinaria di IgG.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoingTelmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è uno studio condotto su pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato ad una evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è uno studio condotto su pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

I risultati di tali studi non hanno evidenziato alcun effetto benefico significativo sul rene e/o sul sistema cardiovascolare e sulla mortalità, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione, se comparati con la monoterapia. Questi risultati sono rilevanti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) è uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II, in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo trattato con aliskiren, rispetto al gruppo trattato con placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati osservati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

### Lercanidipina

Lercanidipina è un calcio-antagonista del gruppo delle diidropiridine e inibisce l'afflusso transmembrana di calcio nel muscolo cardiaco e nel muscolo liscio. Il meccanismo dell'azione antiipertensiva è basato su un effetto rilassante diretto sul muscolo cardiaco e su quello liscio, abbassando così la resistenza periferica totale. Nonostante la sua breve emivita plasmatica, la lercanidipina è dotata di un'attività antiipertensiva prolungata grazie al suo alto coefficiente di ripartizione nella membrana, ed è priva di effetti inotropi negativi per la sua elevata selettività vascolare.

Dal momento che la vasodilatazione prodotta da lercanidipina ha una insorgenza graduale, solamente nei pazienti ipertesi è stata raramente osservata ipotensione acuta con tachicardia riflessa.

Come per altre 1,4-diidropiridine asimmetriche, l'attività antiipertensiva di lercanidipina è dovuta principalmente al suo (S)-enantiomero.

### Enalapril/Lercanidipina

La combinazione di queste due sostanze ha un effetto antiipertensivo additivo che riduce maggiormente la pressione arteriosa rispetto all'uso dei singoli componenti.

- **Associazione enalapril/lercanidipina 10 mg/10 mg**

In uno studio clinico pilota di fase III, condotto in doppio-cieco, che si aggiungeva ad uno studio condotto su 342 pazienti che non rispondevano alla terapia con lercanidipina 10 mg (pressione arteriosa diastolica (PAD) in posizione supina pari a 95-114 mmHg e pressione arteriosa sistolica (PAS) in posizione supina pari a 140-189 mmHg), dopo 12 settimane di trattamento in doppio cieco la riduzione della pressione arteriosa sistolica con la combinazione enalapril 10 mg / lercanidipina 10 mg è stata superiore di 5,4 mmHg rispetto alla monoterapia con lercanidipina 10 mg (-7,7 mmHg vs. -2,3 mmHg,  $p < 0.001$ ). Anche la riduzione della PAD era maggiore di 2,8 mmHg con la combinazione rispetto alla monoterapia (-7,1 mmHg vs -4,3 mmHg,  $p < 0.001$ ). La percentuale di pazienti che ha risposto al trattamento è risultata significativamente più alta con la terapia di combinazione rispetto alla monoterapia: 41 % vs 24% ( $p < 0.001$ ) per la PAS e 35% vs 24% ( $p = 0.032$ ) per la PAD. Una significativamente più alta percentuale di pazienti in trattamento combinato ha ottenuto una normalizzazione della PAS (39 % vs 22 %,  $p < 0.001$ ) e della PAD (29 % vs 19 %,  $p = 0.023$ ), rispetto ai pazienti in monoterapia. Nella fase del follow-up a lungo termine in aperto di questo studio, era consentita una titolazione di enalapril 20 mg / lercanidipina 10 mg nel caso in cui la pressione arteriosa fosse rimasta  $> 140/90$  mmHg: la titolazione è stata effettuata in 133 pazienti su 221 e la PAD è stata normalizzata dopo titolazione in 1/3 dei casi.

- **Associazione enalapril/lercanidipina 20 mg/10 mg**

In uno studio clinico pilota di fase III, condotto in doppio cieco, che si aggiungeva ad uno studio condotto su 327 pazienti che non rispondevano ad una monoterapia con enalapril 20 mg (pressione

arteriosa diastolica (PAD) in posizione supina pari a 95-114 mmHg e pressione arteriosa sistolica (PAS) in posizione supina pari a 140-189 mmHg), i pazienti trattati con enalapril 20 mg/lercanidipina 10 mg hanno ottenuto una riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica significativamente superiore rispetto a quella osservata nei pazienti rimasti trattati con monoterapia, sia per la PAS (-9,8 vs -6,7 mmHg  $p=0.013$ ), che per la PAD (9,2 vs -7,5 mmHg  $p=0.015$ ). La percentuale di pazienti che ha risposto al trattamento con la terapia di associazione non è risultata significativamente superiore con la terapia combinata, rispetto alla monoterapia, sia per la PAD (53% vs 43%  $p=0.076$ ), che per la PAS (41% vs 33%  $p=0.116$ ), così come non è risultata superiore in misura non statisticamente significativa, la percentuale di pazienti in terapia di associazione con pressione normalizzata per la PAD (48% vs 37%  $p=0.055$ ) e per la PAS (33% vs 28%  $p=0.325$ ), quando comparati con i pazienti trattati con la monoterapia.

- **Associazione enalapril/lercanidipina 20 mg/20 mg**

In un studio clinico condotto con disegno fattoriale, in doppio cieco, randomizzato con controllo attivo e placebo, condotto su 1.039 pazienti con ipertensione moderata (definita come pressione diastolica in posizione supina (PAD) misurata nello studio medico pari a 100-109 mmHg, pressione sistolica in posizione supina (PAS) < 180 mmHg e PAD misurata a domicilio  $\geq 85$  mmHg), i pazienti in trattamento con enalapril 20mg/lercanidipina 20 mg avevano riduzioni di PAS e PAD, significativamente maggiori, sia quando misurata a domicilio che nello studio medico, rispetto al placebo ( $p < 0,001$ ).

Differenze clinicamente rilevanti nella variazione di PAD, misurata nello studio medico, rispetto al basale, sono state osservate fra la terapia di combinazione 20mg/20mg (-15,2 mmHg,  $n = 113$ ), quando comparate con solo enalapril 20mg (-11,3 mmHg,  $P = 0.004$ ,  $n = 113$ ) o con solo lercanidipina 20mg (-13,0 mmHg,  $P = 0,092$ ,  $n = 113$ ). Allo stesso modo, differenze clinicamente rilevanti sono state osservate nella variazione del valore basale della PAS misurata nello studio medico tra la terapia di combinazione 20mg/20mg (-19,2 mmHg), rispetto alla sola lercanidipina 20 mg (-13,0 mmHg,  $P = 0.002$ ) o al solo enalapril 20mg (-15,3 mmHg,  $P = 0,055$ ). Differenze clinicamente rilevanti sono state anche osservate per PAS e PAD domiciliari. Un significativo aumento delle percentuali dei pazienti che rispondevano alla terapia è stato osservato per la PAD (75%) e la PAS (71 %) per i pazienti in trattamento con la terapia di combinazione 20mg/20mg, rispetto al placebo ( $P < 0,001$ ) e ad entrambe le monoterapie ( $P < 0,01$ ). La normalizzazione della pressione sanguigna è stata raggiunta da una più alta percentuale di pazienti trattati con la terapia di associazione 20 mg/20 mg (42%) rispetto al placebo (22%).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche durante la contemporanea somministrazione di enalapril e lercanidipina.

### Farmacocinetica di enalapril

#### Assorbimento

Enalapril per via orale è assorbito rapidamente, ed il picco di concentrazione sierica viene raggiunto entro un'ora dalla somministrazione. Sulla base della quantità escreta con le urine, la percentuale di assorbimento di enalapril da enalapril maleato orale, è approssimativamente del 60%. L'assorbimento di enalapril orale non viene influenzato dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale.

#### Distribuzione

Dopo l'assorbimento, enalapril orale viene rapidamente e ampiamente idrolizzato ad enalaprilato, un potente inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Il picco di concentrazione sierica di enalaprilato si ha 4 ore dopo una dose orale di enalapril maleato. L'emivita effettiva di accumulo di enalaprilato, a seguito di dosi multiple di enalapril orale è 11 ore. In pazienti con funzionalità renale normale, le concentrazioni plasmatiche di enalaprilato allo stato stazionario sono state raggiunte dopo 4 giorni di trattamento.

Nell'intervallo di concentrazioni rilevanti dal punto di vista terapeutico, il legame di enalaprilato alle proteine plasmatiche umane non supera il 60%.

### Biotrasformazione

Oltre alla conversione in enalaprilato, non vi sono evidenze di un significativo metabolismo di enalapril.

### Eliminazione

L'eliminazione di enalaprilato avviene principalmente per via renale. I principali componenti ritrovati nelle urine sono enalaprilato, che rappresenta il 40% della dose, ed enalapril immodificato (circa il 20%).

### Danno renale

L'esposizione a enalapril ed a enalaprilato aumenta nei pazienti affetti da insufficienza renale. Nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina 40-60 ml/min), l'AUC allo stato stazionario di enalaprilato è approssimativamente due volte maggiore rispetto a quella di pazienti con normale funzionalità renale dopo la somministrazione di 5 mg una volta al giorno. In presenza di grave danno renale (clearance della creatinina  $\leq$  30 ml/min), l'AUC è aumentata di circa 8 volte. A questi livelli di insufficienza renale, l'emivita effettiva di enalaprilato dopo dosi multiple di enalapril maleato viene prolungata, ed aumenta il tempo di raggiungimento dello stato stazionario (vedere paragrafo 4.2).

Enalaprilato può essere rimosso dal circolo ematico generale mediante emodialisi. La clearance di dialisi è di 62 ml/min.

### Allattamento

Dopo una singola dose orale di 20 mg, somministrata a cinque donne dopo il parto, il picco plasmatico medio di enalapril nel latte era 1,7  $\mu\text{g/l}$  (intervallo da 0,54 a 5,9  $\mu\text{g/l}$ ), tra le 4 e le 6 ore dopo la somministrazione. Il picco plasmatico medio di enalaprilato era 1,7  $\mu\text{g/l}$  (intervallo da 1,2 a 2,3  $\mu\text{g/l}$ ); i picchi si sono verificati in momenti diversi durante le 24 ore. Utilizzando i dati dei livelli di picco nel latte, l'assunzione massima stimata di un neonato allattato esclusivamente al seno sarebbe pari a circa 0,16% della dose materna regolata per il peso.

Una donna che stava assumendo enalapril alla dose di 10 mg al giorno per via orale da 11 mesi, aveva un picco plasmatico di enalapril nel latte di 2  $\mu\text{g/l}$  4 ore dopo la somministrazione e un picco plasmatico di enalaprilato di 0,75  $\mu\text{g/l}$  circa 9 ore dopo la somministrazione. Le quantità totali di enalapril ed enalaprilato rilevate nel latte durante le 24 ore sono state rispettivamente pari a 1,44  $\mu\text{g/l}$  e 0,63  $\mu\text{g/l}$ .

Dopo 4 ore dalla somministrazione di una singola dose da 5 mg di enalapril in una madre e 10 mg in due madri, i livelli di enalaprilato nel latte non erano rilevabili ( $< 0,2 \mu\text{g/l}$ ); i livelli di enalapril non sono stati determinati.

### Farmacocinetica di lercanidipina

#### Assorbimento

Lercanidipina viene completamente assorbita dopo somministrazione orale, e il picco plasmatico si raggiunge dopo circa 1,5 - 3 ore.

I due enantiomeri di lercanidipina mostrano un profilo dei livelli plasmatici simile: il tempo necessario per ottenere la massima concentrazione plasmatica è identico e la concentrazione massima plasmatica e l'AUC sono, in media, 1,2 volte più elevate per (S)-l'enantiomero. L'emivita di eliminazione dei due enantiomeri è essenzialmente la stessa. Non è stata osservata *in vivo* interconversione degli enantiomeri.

A causa dell'elevato metabolismo di primo passaggio, la biodisponibilità assoluta di lercanidipina somministrata per via orale a pazienti a stomaco pieno è di circa il 10%. Comunque, in volontari sani a digiuno, la biodisponibilità in seguito ad ingestione si riduce ad 1/3.

La disponibilità orale di lercanidipina aumenta di 4 volte quando assunta fino a 2 ore dopo un pasto ad elevato contenuto di grassi. Pertanto, il farmaco va assunto prima dei pasti.

#### Distribuzione

La distribuzione dal plasma ai tessuti e agli organi è rapida ed ampia.

Il grado di legame di lercanidipina alle proteine plasmatiche supera il 98%. Nei pazienti affetti da gravi disfunzioni renali o epatiche, i livelli plasmatici delle proteine sono ridotti e la frazione libera del farmaco potrebbe aumentare.

#### Biotrasformazione

Lercanidipina viene estesamente metabolizzata dal CYP3A4; non si ritrova farmaco immodificato nelle urine o nelle feci. Esso viene principalmente convertito in metaboliti inattivi e circa il 50% della dose viene eliminata con le urine.

In esperimenti *in vitro* condotti su microsomi di fegato umano, è stato dimostrato che la lercanidipina esercita una modesta inibizione dei due enzimi CYP3A4 e CYP2D6, a concentrazioni 160 e 40 volte più elevate rispetto al picco di concentrazione plasmatica raggiunto dopo somministrazione di una dose di 20 mg.

Inoltre, studi di interazione nell'uomo hanno mostrato che lercanidipina non modifica i livelli plasmatici del midazolam, un tipico substrato del CYP3A4, o di metoprololo, un tipico substrato del CYP2D6. Per tale motivo, alle dosi terapeutiche non si prevede che lercanidipina inibisca la biotrasformazione di farmaci metabolizzati da CYP3A4 o CYP2D6.

#### Eliminazione

L'eliminazione avviene essenzialmente mediante biotrasformazione.

È stata calcolata un'emivita di eliminazione terminale media di 8-10 ore e, a causa dell'elevato legame alle membrane lipidiche, l'attività terapeutica ha una durata di 24 ore. Non è stato riscontrato accumulo dopo somministrazioni ripetute.

#### Linearità/Non linearità

La somministrazione orale di lercanidipina porta a livelli plasmatici che non sono direttamente proporzionali alla dose (cinetica non lineare). Dopo 10, 20 o 40 mg, è stato osservato un picco di concentrazioni plasmatiche, nel rapporto di 1:3:8 e aree sotto le curve concentrazione plasmatica-tempo, nel rapporto di 1:4:18, il che indica una progressiva saturazione del metabolismo di primo passaggio. Conseguentemente, la disponibilità aumenta con l'aumento della dose.

#### Informazioni aggiuntive su popolazioni speciali

Nei pazienti anziani e nei pazienti affetti da disfunzione renale da lieve a moderata, o da compromissione epatica da lieve a moderata, è stato osservato che il comportamento farmacocinetico di lercanidipina si è rivelato simile a quello osservato nella popolazione generale dei pazienti. Pazienti affetti da grave disfunzione renale o pazienti dializzati hanno mostrato livelli più elevati del farmaco (circa 70%). In pazienti con compromissione epatica da moderata a grave, è probabile che si verifichi un aumento della biodisponibilità sistemica di lercanidipina, in quanto il farmaco viene di norma ampiamente metabolizzato nel fegato.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Associazione enalapril: lercanidipina

La potenziale tossicità dell'associazione fissa enalapril e lercanidipina è stata studiata nei ratti dopo somministrazione orale per 3 mesi e in due test di genotossicità. L'associazione non ha modificato il profilo tossicologico dei singoli componenti.

Per i due componenti, enalapril e lercanidipina, considerati individualmente, sono disponibili i seguenti dati.

#### Enalapril

I dati non clinici, basati su studi convenzionali relativi a sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno, non hanno mostrato alcun rischio particolare per l'uomo.

Studi di tossicità riproduttiva suggeriscono che enalapril non ha effetti sulla fertilità e sulle funzioni riproduttive nei ratti e non è teratogeno. Uno studio condotto su femmine di ratti, cui sono state somministrate dosi prima dell'accoppiamento e durante la gestazione, ha mostrato una maggiore mortalità dei piccoli ratti durante l'allattamento. Il composto attraversa la placenta e viene escreto nel latte. Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina hanno mostrato di indurre effetti avversi sulla fase finale dello sviluppo fetale, con conseguente morte del feto ed effetti congeniti, in particolare a carico del cranio. Sono stati inoltre riportati casi di fetotossicità, ritardo della crescita intrauterina e pervietà del dotto arterioso. Queste anomalie dello sviluppo vengono attribuite in parte ad un'azione diretta degli ACE-inibitori sul sistema renina-angiotensina del feto ed in parte all'ischemia dovuta a ipotensione materna, nonché a diminuzioni del flusso sanguigno fetoplacentare ed al passaggio di ossigeno/sostanze nutritive al feto.

#### Lercanidipina

I dati non clinici, basati su studi convenzionali relativi a sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva non hanno mostrato alcun rischio particolare per l'uomo.

Gli effetti importanti osservati negli studi a lungo termine su ratti e cani sono stati correlati, direttamente o indirettamente, agli effetti noti di calcio-antagonisti, somministrati a dosi levate, che riflettono principalmente un'esagerata attività farmacodinamica.

Il trattamento con lercanidipina non ha prodotto effetti sulla fertilità o sulle prestazioni riproduttive generali nei ratti, ma a dosi elevate ha indotto perdite pre- e post- impianto ed ha ritardato lo sviluppo fetale. Non sono emerse evidenze di effetti teratogenici nei ratti e nei conigli, ma altre diidropiridine hanno mostrato effetti teratogeni negli animali. Quando somministrata a dosi elevate (12 mg/kg/giorno) durante il travaglio, la lercanidipina ha indotto distocia.

La distribuzione di lercanidipina e/o dei suoi metaboliti negli animali gravidi e la loro escrezione nel latte materno non sono state studiate.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo:*

Cellulosa microcristallina  
Sodio bicarbonato  
Amido pregelatinizzato  
Sodio amidoglicolato (tipo A)  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

#### *Film di rivestimento:*

Ipromellosa

Macrogol 6000  
Talco  
Titanio diossido (E171)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in poliammide-alluminio-PVC/alluminio

Confezioni da 14, 28, 30, 50, 56, 90 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Italia S.r.l  
Piazzale Luigi Cadorna, 4 – 20123 Milano - Italia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

045178011 – 10 mg/10 mg, compresse rivestite con film 14 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
045178023 – 10 mg/10 mg, compresse rivestite con film 28 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
045178035 – 10 mg/10 mg, compresse rivestite con film 30 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
045178047 – 10 mg/10 mg, compresse rivestite con film 56 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
045178098 – 10 mg/10 mg, compresse rivestite con film 50 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
045178100 – 10 mg/10 mg, compresse rivestite con film 90 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
045178112 – 10 mg/10 mg, compresse rivestite con film 100 compresse in blister PA/Al/PVC/Al

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 02 Agosto 2017

Data del rinnovo più recente:

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Enalapril e Lercanidipina Teva 20 mg/10 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di enalapril maleato e 10 mg di lercanidipina cloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film biconvesse, rotonde, da giallo chiaro a giallastro

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento dell'ipertensione essenziale in pazienti con pressione arteriosa non adeguatamente controllata da una monoterapia con enalapril 20 mg.

L'associazione fissa Enalapril e Lercanidipina Teva 20 mg/10 mg non deve essere utilizzata per il trattamento iniziale dell'ipertensione.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

I pazienti con pressione arteriosa non adeguatamente controllata da una monoterapia con enalapril 20 mg, potrebbero essere trattati sia con una dose più alta di enalapril in monoterapia o passare all'associazione fissa Enalapril e Lercanidipina Teva 20 mg/10 mg.

Si raccomanda la titolazione individuale dei componenti. Se clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione il passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa.

#### Posologia

La dose raccomandata è di una compressa al giorno, almeno 15 minuti prima dei pasti.

#### *Pazienti anziani:*

La dose dipende dalla funzionalità renale del paziente (vedere " Pazienti con danno renale").



#### *Pazienti con danno renale:*

Enalapril e Lercanidipina Teva 20 mg/10 mg è controindicato in pazienti affetti da grave disfunzione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) o in pazienti sottoposti a emodialisi (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Si raccomanda particolare cautela all'inizio del trattamento in pazienti con disfunzione renale da lieve a moderata.

#### *Pazienti con compromissione epatica:*

Enalapril e Lercanidipina Teva 20 mg/10 mg è controindicato in caso di grave disfunzione epatica. Si raccomanda particolare cautela all'inizio del trattamento in pazienti con disfunzione epatica da lieve a moderata.

#### *Popolazione pediatrica:*

Non esiste un uso specifico di Enalapril e Lercanidipina Teva 20 mg/10 mg, per l'indicazione dell'ipertensione, nella popolazione pediatrica .

#### Modo di somministrazione

*Precauzioni necessarie da prendere prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale:*

- Il trattamento deve essere preferibilmente somministrato al mattino almeno 15 minuti prima della colazione.
- Questo medicinale non deve essere assunto con succo di pompelmo (vedere i paragrafi 4.3 e 4.5).

### **4.3 Controindicazioni**

Enalapril e Lercanidipina Teva 20 mg/10 mg non deve essere somministrato in caso di:

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

- Ipersensibilità a qualunque ACE-inibitore o ad un bloccante diidropiridinico dei canali del calcio, o ad uno qualsiasi dei componenti presenti nel medicinale
- Anamnesi di angioedema causato da precedente terapia con un ACE-inibitore
- Angioedema ereditario o idiopatico
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere i paragrafi 4.4 e 4.6)
- Associazione con prodotti contenenti aliskiren in pazienti con diabete mellito o danno renale (GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> )(vedere i paragrafi 4.5 e 5.1)
- Ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro, inclusa la stenosi aortica
- Insufficienza cardiaca congestizia non trattata
- Angina pectoris instabile
- Infarto miocardico avvenuto da meno di un mese
- Grave danno renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), compresi pazienti sottoposti a emodialisi
- Grave compromissione epatica
- Trattamento contemporaneo con:
  - potenti inibitori del CYP3A4 (vedere il paragrafo 4.5)
  - ciclosporina (vedere il paragrafo 4.5)
  - succo di pompelmo (vedere il paragrafo 4.5)

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Ipotensione sintomatica

L'ipotensione sintomatica è stata osservata raramente in pazienti con ipertensione non complicata. Nei pazienti ipertesi trattati con enalapril, è più probabile che l'ipotensione sintomatica si manifesti se il paziente è ipovolemico, ad es., in caso di terapia con diuretici, limitazione del sale nella dieta, dialisi, diarrea o vomito (vedere paragrafo 4.5). È stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti affetti da insufficienza cardiaca, con o senza insufficienza renale associata. È più probabile che ciò possa manifestarsi nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca più grave, a seguito dell'uso di elevate dosi di diuretici dell'ansa, iponatriemia o danno renale funzionale. In tali pazienti, la terapia

deve essere iniziata sotto controllo medico ed i pazienti devono essere seguiti attentamente ogni volta che la dose di enalapril e/o del diuretico venga adattata. Considerazioni simili si applicano a pazienti con ischemia cardiaca o patologie cerebrovascolari per le quali un'eccessiva diminuzione della pressione arteriosa potrebbe dar luogo ad infarto miocardico o ad un accidente cerebrovascolare.

Qualora dovesse manifestarsi ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, sottoposto a infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una controindicazione a ulteriori dosi, che possono essere somministrate generalmente senza difficoltà non appena la pressione arteriosa sarà aumentata dopo l'aumento della volemia.

Con enalapril, in alcuni pazienti affetti da insufficienza cardiaca con pressione arteriosa normale o bassa, può manifestarsi un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa sistemica. Questo effetto è previsto e generalmente non costituisce un motivo di interruzione del trattamento. Se l'ipotensione diventa sintomatica, può rendersi necessaria la riduzione della dose e/o l'interruzione del diuretico e/o di enalapril.

#### Sindrome del seno malato

Si raccomanda particolare cautela nell'uso di lercanidipina in pazienti affetti da sindrome del seno malato (senza pacemaker).

#### Disfunzione ventricolare sinistra e ischemia cardiaca

Sebbene studi controllati di emodinamica non abbiano evidenziato alcun danno alla funzione ventricolare, si deve prestare cautela quando pazienti affetti da disfunzione ventricolare sinistra vengono trattati con calcio-antagonisti. È stato evidenziato che i pazienti con ischemia cardiaca mostrano un elevato rischio cardiovascolare durante il trattamento con alcune diidropiridine a breve durata d'azione. Sebbene lercanidipina abbia una lunga durata d'azione, in tali pazienti è richiesta cautela.

In rari casi, alcune diidropiridine possono causare dolore precordiale o angina pectoris. Molto raramente, nei pazienti con angina pectoris pre-esistente, tali attacchi possono manifestarsi con maggiore frequenza, durata o gravità. Potrebbero essere osservati casi isolati di infarto miocardico (vedere paragrafo 4.8).

#### Uso in caso di danno renale

Con enalapril è richiesta particolare cautela durante la fase iniziale del trattamento, in pazienti con danno renale da lieve a moderato. Il monitoraggio di routine del potassio e della creatinina serici fanno parte della normale pratica medica per questi pazienti.

E' stata osservata insufficienza renale associata ad enalapril, in pazienti affetti da grave insufficienza cardiaca o patologia renale latente, compresa la stenosi dell'arteria renale. Se tempestivamente diagnosticata e adeguatamente trattata, l'insufficienza renale, se associata a una terapia con enalapril, risulta generalmente reversibile.

Alcuni pazienti ipertesi, apparentemente senza una patologia renale pre-esistente, hanno sviluppato un aumento dei livelli di urea e creatinina nel sangue quando enalapril è stato somministrato contemporaneamente ad un diuretico. Potrebbe essere necessaria una riduzione della dose di enalapril e/o l'interruzione del diuretico. Questa situazione dovrebbe far emergere la presenza di stenosi latente dell'arteria renale (vedere paragrafo 4.4, Ipertensione renovascolare).

#### Ipertensione renovascolare

C'è un rischio aumentato di ipotensione e insufficienza renale quando pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o con stenosi dell'arteria di un solo rene funzionante, sono trattati con ACE-inibitori. La perdita della funzione renale può manifestarsi solo con lievi modifiche della creatinina sierica. In questi pazienti, la terapia deve essere iniziata sotto stretto controllo medico, con dosi ridotte e accurata titolazione e monitorando la funzione renale.

#### Trapianto renale

Non c'è esperienza clinica riguardo l'uso di lercanidipina o enalapril in pazienti recentemente sottoposti a trapianto di rene. Il trattamento con Enalapril e Lercanidipina Teva 20 mg/10 mg va quindi evitato.

#### Insufficienza epatica

Nei pazienti affetti da disfunzione epatica, l'effetto antiipertensivo di lercanidipina può risultare potenziato.

Raramente, gli ACE-inibitori sono stati associati ad una sindrome che inizia con ittero colestatico o epatite e progredisce a necrosi epatica fulminante e, a volte, morte. Il meccanismo di questa sindrome non è noto. I pazienti che sono in trattamento ACE-inibitori e che sviluppano ittero o marcato innalzamento dei valori degli enzimi epatici, devono interrompere l'assunzione dell' ACE-inibitore e ricevere assistenza medica adeguata.

#### Neutropenia/agranulocitosi

Neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia sono state osservate in pazienti in trattamento con ACE-inibitori. Nei pazienti con funzionalità renale normale e senza altri fattori complicanti, raramente si manifesta neutropenia. Enalapril deve essere usato con estrema cautela nei pazienti affetti da collagenopatie vascolari, in terapia con immunosoppressori, in trattamento con allopurinolo, procainamide, o con una combinazione di tali fattori complicanti, in particolare se vi è un pre-esistente danno della funzionalità renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato gravi infezioni che in alcuni casi non hanno risposto ad una terapia antibiotica intensiva. Se enalapril viene usato in tali pazienti, si consiglia il monitoraggio periodico della conta dei globuli bianchi, ed i pazienti devono essere informati circa la necessità di riferire qualsiasi segnale di infezione.

#### Ipersensibilità/edema angioneurotico

In pazienti trattati con gli ACE-inibitori, incluso enalapril, sono stati osservati casi di edema angioneurotico di viso, estremità, labbra, lingua, glottide e/o laringe. Questo può manifestarsi in qualsiasi momento durante la terapia. In questi casi, la somministrazione di enalapril deve essere prontamente interrotta e deve essere istituito un appropriato monitoraggio per assicurare la completa risoluzione dei sintomi prima della dimissione del paziente. Anche in quei casi in cui si manifesta solamente il gonfiore della lingua, senza sofferenza respiratoria, i pazienti possono richiedere una prolungata osservazione, poiché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente.

Molto raramente sono stati osservati eventi fatali dovuti ad angioedema associato con edema laringeo o edema della lingua. È verosimile che manifestino ostruzione delle vie respiratorie i pazienti nei quali vi sia il coinvolgimento di lingua, glottide o laringe, specialmente quelli con storia di interventi chirurgici alle vie aeree.

Qualora vi sia il coinvolgimento di lingua, glottide o laringe che possa provocare l'ostruzione delle vie respiratorie, si deve prontamente somministrare una terapia adeguata che può includere la somministrazione sottocutanea di adrenalina diluita 1: 1000 (da 0,3 ml a 0,5 ml) e/o adottare le misure per assicurare al paziente la pervietà delle vie aeree.

Nei pazienti di colore che ricevono ACE-inibitori è stata osservata una maggiore incidenza di Angioedema, rispetto a pazienti non di colore.

I pazienti con anamnesi di angioedema non correlato alla terapia con ACE-inibitori possono avere un maggiore rischio di angioedema durante la somministrazione di un ACE-inibitore (vedere anche paragrafo 4.3).

#### Uso concomitante di inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus)

I pazienti che assumono una terapia concomitante con inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus) possono essere esposti a un rischio maggiore di angioedema (ad es., gonfiore delle vie aeree o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

#### Reazioni anafilattoidi durante la desensibilizzazione agli imenoterici

Raramente, pazienti trattati con ACE inibitori durante la desensibilizzazione con il veleno di imenotteri hanno manifestato reazioni anafilattoidi pericolose per la vita. Tali reazioni sono state evitate interrompendo temporaneamente la terapia con ACE-inibitore prima di ogni trattamento di desensibilizzazione.

#### Reazioni anafilattoidi durante LDL-afesi

Raramente, pazienti in trattamento con ACE-inibitori durante l'afesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato, hanno manifestato reazioni anafilattoidi pericolose per la vita. Il manifestarsi di tali reazioni è stato evitato interrompendo temporaneamente la terapia con ACE-inibitore prima di ogni afesi.

#### Ipoglicemia

I pazienti diabetici trattati con agenti antidiabetici orali o insulina e che iniziano un trattamento con ACE-inibitori devono essere avvisati di controllare attentamente il manifestarsi di ipoglicemia, specialmente durante il primo mese di concomitante uso della terapia con combinazione fissa (vedere il paragrafo 4.5).

#### Tosse

È stata osservata tosse con l'uso di ACE-inibitori. Tipicamente si tratta di tosse non produttiva, persistente, e si risolve dopo l'interruzione della terapia. La tosse indotta da ACE-inibitori deve essere considerata come parte della diagnosi differenziale della tosse.

#### Chirurgia/anestesia

Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico maggiore o durante l'anestesia con agenti che causano ipotensione, enalapril blocca la formazione di angiotensina II secondariamente ad un compensatorio rilascio di renina. Se si manifesta ipotensione ed è considerata essere una conseguenza di tale meccanismo, è possibile correggerla espandendo la volemia.

#### Iperpotassiemia

In alcuni pazienti trattati con gli ACE-inibitori, incluso enalapril, è stato osservato un innalzamento del potassio sierico. I fattori di rischio per lo sviluppo di iperpotassiemia includono: insufficienza renale, peggioramento della funzione renale, età (> di 70 anni), diabete mellito, eventi intercorrenti quali disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e contemporanea assunzione di diuretici risparmiatori di potassio (ad es., spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, o quei pazienti che assumono altri farmaci noti per aumentare i livelli sierici di potassio (ad es., eparina, cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo).

L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, può portare, particolarmente in pazienti con funzionalità renale compromessa, ad un aumento significativo del potassio sierico. L'iperpotassiemia può causare serie aritmie, talvolta fatali. Qualora fosse ritenuto appropriato l'uso contemporaneo di enalapril ed uno degli agenti sopra menzionati, essi devono essere usati con cautela e con frequente monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

#### Litio

L'uso combinato di litio ed enalapril va generalmente evitato (vedere paragrafo 4.5).

#### Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

C'è evidenza che l'uso contemporaneo di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, aumenti il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplici blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren è pertanto da evitare (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplici blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

#### Induttori del CYP3A4

Induttori del CYP3A4 quali gli anticonvulsivanti (es., fenitoina, carbamazepina) e rifampicina, possono ridurre i livelli sierici di lercanidipina, e quindi l'efficacia del farmaco può risultare inferiore a quella attesa (vedere paragrafo 4.5).

#### Differenze etniche

Come per gli altri ACE-inibitori, enalapril sembra essere meno efficace nel ridurre la pressione arteriosa nei pazienti di colore, rispetto a quelli non di colore, probabilmente perché spesso i livelli plasmatici di renina sono inferiori nella popolazione ipertesa di colore.

#### Gravidanza

Enalapril e Lercanidipina Teva 20 mg/10 mg non va somministrato durante la gravidanza.

Gli ACE-inibitori, quali enalapril, non devono essere utilizzati durante la gravidanza. Tranne nel caso in cui la somministrazione di ACE-inibitori sia considerata essenziale, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono passare a trattamenti antiipertensivi alternativi per i quali sia stato stabilito un profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Non appena la gravidanza viene diagnosticata, il trattamento con gli ACE-inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se necessario, si deve iniziare una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Anche l'uso di lercanidipina va evitato durante la gravidanza o in quelle donne che potrebbero essere in stato di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

#### Allattamento

L'uso di Enalapril e Lercanidipina Teva 20 mg/10 mg va evitato durante l'allattamento (vedere il paragrafo 4.6).

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di questa associazione non sono state dimostrate nei bambini.

#### Alcol

L'assunzione di alcol deve essere evitata in quanto potrebbe potenziare l'effetto vasodilatatore dei farmaci antiipertensivi (vedere paragrafo 4.5).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

L'effetto antiipertensivo di Enalapril e Lercanidipina Teva 20 mg/10 mg potrebbe essere potenziato da altri farmaci ipotensivi, quali diuretici, beta-bloccanti, alfa-bloccanti ed altre sostanze.

Inoltre, sono state osservate le seguenti interazioni con uno o l'altro componente dell'associazione fissa.

#### ***Enalapril maleato***

##### Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

I dati degli studi clinici hanno evidenziato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta), rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

##### Diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio

Gli ACE-inibitori attenuano la perdita di potassio indotta dai diuretici. I diuretici risparmiatori di potassio (es., spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio, possono portare ad un significativo aumento del livello di potassio sierico. Se ne è indicato l'uso contemporaneo a causa di una dimostrata ipopotassiemia, essi

devono essere usati con cautela e con monitoraggio frequente del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

#### Diuretici (tiazidi o diuretici dell'ansa)

Un precedente trattamento con diuretici ad alte dosi può dare luogo a ipovolemia e a rischio di ipotensione, quando si inizia la terapia con enalapril (vedere il paragrafo 4.4). Gli effetti ipotensivi possono essere ridotti attraverso l'interruzione del diuretico, l'aumento della volemia o l'assunzione di sale, oppure iniziando la terapia con una dose ridotta di enalapril.

#### Altri antiipertensivi

L'uso concomitante con altri agenti antiipertensivi può aumentare gli effetti ipotensivi di enalapril. L'uso concomitante di nitroglicerina ed altri nitrati o vasodilatatori può comportare un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa.

#### Litio

Nel caso in cui il Litio venga contemporaneamente somministrato con gli ACE-inibitori, sono stati osservati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio. L'uso contemporaneo di diuretici tiazidici può ulteriormente aumentare la concentrazione sierica di litio, con conseguente aumento del rischio di tossicità da litio con ACE-inibitori. L'uso di enalapril con il litio va evitato, ma se l'associazione fosse necessaria, dovrà essere effettuato un accurato monitoraggio dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4).

#### Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici/narcotici

Il contemporaneo uso di alcuni medicinali anestetici, antidepressivi triciclici ed antipsicotici con ACE-inibitori può dare luogo ad un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa (vedere il paragrafo 4.4).

#### Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (COX-2)

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (inibitori della COX-2) possono ridurre gli effetti dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. Di conseguenza, i FANS e gli inibitori selettivi della COX-2 possono attenuare l'effetto antiipertensivo degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II o degli ACE-inibitori.

La contemporanea assunzione di FANS (inclusi gli inibitori della COX-2) e di antagonisti del recettore dell'angiotensina II o di ACE-inibitori esercita un effetto additivo nell'aumento del potassio sierico, e ciò può provocare un deterioramento della funzione renale. Tali effetti sono generalmente reversibili. Raramente si può manifestare insufficienza renale acuta, specialmente in pazienti con funzionalità renale compromessa (come gli anziani o i pazienti con ipovolemia, inclusi i pazienti trattati con diuretici).

La contemporanea assunzione dei farmaci sopra menzionati va quindi gestita con prudenza nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e la funzionalità renale dopo l'inizio di una terapia concomitante deve essere monitorata periodicamente.

#### Oro

Reazioni nitritoidi (i sintomi includono vampate al viso, nausea, vomito e ipotensione) sono state raramente osservate in pazienti sottoposti a terapia con oro iniettabile (sodio aurotiomalato) e contemporanea somministrazione di ACE-inibitori, incluso enalapril.

#### Farmaci simpaticomimetici

I farmaci simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antiipertensivi degli ACE-inibitori.

#### Antidiabetici

Studi epidemiologici suggeriscono che la contemporanea somministrazione di ACE-inibitori e farmaci antidiabetici (insulina, ipoglicemizzanti orali) può provocare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante di questi ultimi, con rischio di ipoglicemia. Sembra che questi casi si verifichino

con maggior probabilità durante le prime settimane di trattamento combinato ed in pazienti con danno renale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

#### Alcol

L'alcol potenzia l'effetto ipotensivo degli ACE-inibitori.

#### Acido acetilsalicilico, trombolitici e $\beta$ -bloccanti

Enalapril può essere somministrato in sicurezza con acido acetilsalicilico (a dosi cardiologiche), ai trombolitici e ai  $\beta$ -bloccanti.

#### Inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus)

I pazienti che assumono una terapia con inibitori di mTOR possono essere esposti a un maggiore rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

#### Cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo)

I pazienti che assumono cotrimossazolo concomitante (trimetoprim/sulfametossazolo) possono essere esposti a un maggiore rischio di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4).

### **Lercanidipina**

#### Inibitori del CYP3A4

Poiché lercanidipina viene metabolizzata dall'enzima CYP3A4, la contemporanea somministrazione di inibitori ed induttori del CYP3A4 può interagire con il metabolismo e l'eliminazione della lercanidipina.

È controindicata la combinazione di lercanidipina e potenti inibitori del CYP3A4 (ad es., ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir, eritromicina, troleandomicina) (vedere paragrafo 4.3).

Uno studio di interazione con ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, ha mostrato un considerevole aumento dei livelli plasmatici di lercanidipina (un aumento di 15 volte dell'area sotto la curva concentrazione/tempo (AUC) del farmaco e un incremento di 8 volte della  $C_{max}$  per l'eutomero S-lercanidipina).

#### Ciclosporina

Ciclosporina e lercanidipina non devono essere utilizzate insieme (vedere il paragrafo 4.3).

In seguito alla contemporanea somministrazione, è stato osservato un aumento dei livelli plasmatici di entrambi i medicinali. Uno studio condotto su giovani volontari sani ha dimostrato che quando viene somministrata la ciclosporina 3 ore dopo l'assunzione di lercanidipina, i livelli plasmatici di lercanidipina non cambiano, mentre l'AUC della ciclosporina aumenta del 27%. La co-somministrazione di lercanidipina con ciclosporina ha causato un aumento di 3 volte dei livelli plasmatici di lercanidipina e un aumento del 21% dell'AUC di ciclosporina.

#### Succo di pompelmo

Lercanidipina non deve essere assunta insieme al succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.3).

Come per altre diidropiridine, il metabolismo di lercanidipina può essere inibito dall'ingestione di succo di pompelmo, con un conseguente aumento della disponibilità sistemica di lercanidipina ed un aumento dell'effetto ipotensivo.

#### Alcol

L'assunzione di alcol deve essere evitata in quanto può potenziare l'effetto vasodilatatore dei farmaci antiipertensivi (vedere paragrafo 4.4).

#### Substrati del CYP3A4

È richiesta cautela nella co-prescrizione di lercanidipina con altri substrati del CYP3A4 quali terfenadina, astemizolo, farmaci antiaritmici di classe III come ad es., amiodarone e chinidina.

#### Induttori di CYP3A4

Uso contemporaneo di lercanidipina con induttori dell'enzima CYP3A4 quali anticonvulsivanti (es., fenitoina, carbamazepina) e rifampicina deve essere approcciato con cautela, poiché l'effetto antiipertensivo di lercanidipina può risultare ridotto. La pressione arteriosa deve essere quindi monitorata più frequentemente del normale.

#### Digossina

In pazienti sottoposti a trattamento cronico con  $\beta$ -metildigossina, la contemporanea somministrazione di 20 mg di lercanidipina non ha evidenziato alcuna interazione farmacocinetica. Volontari sani trattati con digossina, dopo somministrazione di 20 mg di lercanidipina, hanno mostrato un incremento medio di  $C_{max}$  della digossina, del 33%, mentre l'AUC e la clearance renale non sono state significativamente modificate. I pazienti trattati contemporaneamente con digossina devono essere attentamente monitorati per individuare eventuali segni di tossicità da digossina.

#### Midazolam

In volontari anziani, la contemporanea somministrazione di midazolam 20 mg per via orale, ha aumentato l'assorbimento di lercanidipina (di circa il 40%) e ne ha diminuito la velocità di assorbimento ( $t_{max}$  ritardato da 1,75 a 3 ore). Non sono state osservate variazioni nelle concentrazioni di midazolam.

#### Metoprololo

Quando lercanidipina è stata contemporaneamente somministrata con metoprololo - un  $\beta$ -bloccante eliminato principalmente dal fegato - la biodisponibilità del metoprololo è rimasta invariata, mentre la biodisponibilità di lercanidipina è stata ridotta del 50%. Questo effetto potrebbe essere dovuto alla riduzione del flusso sanguigno epatico causato dai  $\beta$ -bloccanti e pertanto potrebbe verificarsi anche con altri farmaci di questa classe. Ciononostante, la lercanidipina può essere usata in modo sicuro contemporaneamente ai bloccanti dei recettori  $\beta$ -adrenergici.

#### Cimetidina

La contemporanea somministrazione di cimetidina, 800 mg al giorno, non causa modifiche significative nei livelli plasmatici di lercanidipina, ma con dosi superiori è richiesta cautela in quanto la biodisponibilità di lercanidipina potrebbe aumentare e, di conseguenza, anche il suo effetto ipotensivo.

#### Fluoxetina

Uno studio di interazione con fluoxetina (un inibitore di CYP2D6 e CYP3A4), condotto su volontari sani dell'età di  $65 \pm 7$  anni (media  $\pm$  d.s.), non ha evidenziato alcuna variazione clinicamente rilevante della farmacocinetica di lercanidipina.

#### Simvastatina

Durante la contemporanea e ripetuta somministrazione di una dose da 20 mg di lercanidipina con 40 mg di simvastatina, la AUC di lercanidipina non ha riportato variazioni significative, mentre la AUC di simvastatina è aumentata del 56% e quella del suo principale metabolita attivo, il  $\beta$ -idrossiacido, del 28%. È improbabile che tali variazioni abbiano rilevanza clinica. Non è prevista alcuna interazione in caso di somministrazione di lercanidipina al mattino e di simvastatina alla sera, come indicato per questo farmaco.

#### Warfarin

La contemporanea somministrazione di 20 mg di lercanidipina a volontari sani a digiuno non ha alterato la farmacocinetica di warfarin.

#### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solamente negli adulti.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza



### *Enalapril*

L'uso di ACE-inibitori (enalapril) va evitato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di ACE-inibitori (enalapril) è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Non sono disponibili evidenze epidemiologiche conclusive relative al rischio di teratogenicità, a seguito dell'esposizione agli ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza; tuttavia, non è possibile escludere un lieve aumento del rischio. A meno che il proseguimento della terapia di ACE-inibitori non sia considerato essenziale, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono passare ad un trattamento antiipertensivo alternativo che abbia un profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando la gravidanza viene diagnosticata, il trattamento con ACE-inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se necessario, deve essere iniziata una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione alla terapia con ACE-inibitori durante il secondo e il terzo trimestre induce, nell'essere umano, fetotossicità (diminuzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo dell'ossificazione cranica) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3). Si sono verificati casi di oligoidramnios materna, che presumibilmente indica una ridotta funzionalità renale fetale e che può indurre contratture degli arti, deformazioni cranio-facciali e sviluppo di ipoplasia polmonare.

Qualora si sia verificata un'esposizione agli ACE-inibitori dopo il secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I bambini le cui madri hanno assunto ACE-inibitori devono essere strettamente monitorati per verificare l'insorgenza di ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

### *Lercanidipina*

Studi condotti su animali con lercanidipina non hanno mostrato effetti teratogeni, che invece sono stati osservati con l'uso di altri composti diidropiridinici.

Non sono disponibili dati clinici relativi all'esposizione a lercanidipina in gravidanza, pertanto va evitato l'uso in gravidanza o in donne in età fertile a meno che non vengano attuate efficaci misure contraccettive.

### *Associazione enalapril e lercanidipina*

Non vi sono dati, o sono limitati, relativi all'uso dell'associazione enalapril maleato/lercanidipina cloridrato in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali relativi alla tossicità riproduttiva sono insufficienti (vedere paragrafo 5.3). L'uso di Enalapril e Lercanidipina Teva 20 mg/10 mg è controindicato nel secondo e terzo trimestre di gravidanza. Va evitato durante il primo trimestre di gravidanza ed in donne in età fertile che non utilizzano alcuna contraccezione.

### Allattamento

#### *Enalapril*

Dati limitati di farmacocinetica evidenziano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). Sebbene queste concentrazioni sembrino essere clinicamente irrilevanti, l'uso di Enalapril e Lercanidipina Teva 20 mg/10 mg, compresse rivestite con film, durante l'allattamento va evitato per i neonati pretermine e nelle prime settimane dopo il parto, a causa del rischio ipotetico di effetti cardiovascolari e renali e perché non vi è sufficiente esperienza clinica. Nei neonati più grandi, l'uso di enalapril nelle madri che allattano può essere preso in considerazione, se ritenuto necessario per la madre, e il bambino deve essere seguito per la possibile comparsa di effetti avversi.

#### *Lercanidipina*

L'escrezione di lercanidipina nel latte umano non è nota.

#### *Enalapril e lercanidipina in associazione*

Di conseguenza, Enalapril e Lercanidipina Teva 20 mg/10 mg non deve essere usato durante l'allattamento.

### Fertilità

In alcuni pazienti trattati con calcio-antagonisti sono state osservate variazioni biochimiche reversibili nella testa degli spermatozoi, che potrebbero pregiudicare la fecondazione. Nei casi in cui fecondazioni *in vitro* ripetute non abbiano successo, e in mancanza di altre spiegazioni, è possibile attribuirne la causa ai calcio-antagonisti.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Enalapril e Lercanidipina Teva altera moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Comunque, è consigliabile cautela in quanto possono manifestarsi capogiri, astenia, affaticamento e, in casi rari, sonnolenza (vedere paragrafo 4.8).

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Sintesi del profilo di sicurezza

La sicurezza di enalapril/lercanidipina è stata valutata in cinque studi clinici controllati condotti in doppio-cieco e in due studi a lungo termine condotti in aperto. In totale, 1.141 pazienti hanno ricevuto enalapril/lercanidipina ad una dose di 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg e 20 mg/20 mg. Gli effetti indesiderati osservati con la terapia combinata sono simili a quelli già osservati a seguito della singola somministrazione di uno o dell'altro componente. Le reazioni avverse più comunemente riportate durante il trattamento con enalapril/lercanidipina sono state: tosse (4,03%), capogiro (1,67%) e cefalea (1,67%).

##### Sintesi tabellare delle reazioni avverse

Nella tabella sottostante, le reazioni avverse riportate negli studi clinici condotti con somministrazione di enalapril/lercanidipina 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg e 20 mg/20 mg e per le quali sia stata stabilita una ragionevole relazione causale vengono elencate in base alla classificazione sistemica organica di MedDRA ed alla frequenza: molto comune (>1/10), comune (>1/100, <1/10), non comune (>1/1000, <1/100), raro (>1/10.000, <1/1.000), molto raro (<1/10.000), non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

<b>Disturbi del sistema emolinfopoietico</b>	
Non comune	Trombocitopenia
Raro	Emoglobina ridotta
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Raro	Ipersensibilità
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Non comune	Iperpotassiemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Non comune	Ansia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune	Capogiro, cefalea
Non comune	Capogiro posturale
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Non comune	Vertigine
Raro	Tinnitus
<b>Patologie cardiache</b>	
Non comune	Tachicardia, palpitazioni

<b>Patologie vascolari</b>	
Non comune	Rossore, ipotensione
Raro	Collasso circolatorio
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Comune	Tosse
Raro	Gola secca, dolore orofaringeo
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Non comune	Dolore addominale, stipsi, nausea
Raro	Dispepsia, edema delle labbra, disturbo della lingua, diarrea, bocca secca, gengivite
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Non comune	ALT aumentata, AST aumentata
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non comune	Eritema
Raro	Angioedema, tumefazione del viso, dermatite, eruzione cutanea, orticaria
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Non comune	Artralgia
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non comune	Pollachiuria
Raro	Nicturia, poliuria
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
Raro	Disfunzione erettile
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Non comune	Astenia, stanchezza, sensazione di caldo, edema periferico

*Gli effetti indesiderati che si sono manifestati in un solo paziente sono riportati sotto la frequenza rara.*

Informazioni aggiuntive sui singoli componenti.

Enalapril da solo

Gli effetti indesiderati riportati per enalapril sono:

*Patologie del sistema emolinfopoietico:*

Non comune: anemia (comprese le forme aplastiche ed emolitiche)

Raro: neutropenia, emoglobina ridotta, ematocrito ridotto, trombocitopenia, agranulocitosi, depressione midollare, pancitopenia, linfadenopatia, malattie autoimmuni

*Patologie endocrine:*

Non nota: secrezione inappropriata di ormone antidiuretico (SIADH).

*Disturbi del metabolismo e della nutrizione:*

Non comune: ipoglicemia (vedere il paragrafo 4.4)

*Patologie del sistema nervoso e disturbi psichiatrici:*

Comune: cefalea, depressione

Non comune: confusione, sonnolenza, insonnia, nervosismo, parestesia, vertigine

Raro: sogni anormali, disturbi del sonno

*Patologie dell'occhio:*

Molto comune: visione annebbiata

*Patologie cardiache e vascolari:*

Molto comune: capogiro

Comune: ipotensione (inclusa l'ipotensione ortostatica), sincope, dolore toracico, disturbi del ritmo cardiaco, angina pectoris, tachicardia

Non comune: ipotensione ortostatica, palpitazioni, infarto miocardico o accidente cerebrovascolare\*, possibilmente secondario a seguito di eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere il paragrafo 4.4)

Raro: fenomeno di Raynaud

\* Negli studi clinici, i tassi di incidenza erano paragonabili a quelli osservati nei gruppi trattati con placebo e con controllo attivo.

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:*

Molto comune: tosse

Comune: dispnea

Non comune: rinorrea, dolore alla gola e raucedine, broncospasmo/asma

Raro: infiltrazione polmonare, rinite, alveolite allergica/polmonite eosinofila

*Patologie gastrointestinali:*

Molto comune: nausea

Comune: diarrea, dolore addominale, alterazione del gusto

Non comune: ileo, pancreatite, vomito, dispepsia, stipsi, anoressia, irritazione gastrica, bocca secca, ulcera peptica

Raro: stomatite/ulcerazioni aftose, glossite

Molto raro: angioedema intestinale

*Patologie epatobiliari:*

Raro: insufficienza epatica, epatite – sia epatocellulare che colestatica, epatite inclusa necrosi epatica, colestasi (incluso ittero)

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*

Comune: eruzione cutanea, ipersensibilità/edema angioneurotico: sono stati osservati casi di edema angioneurotico a viso, estremità, labbra, lingua, glottide e/o laringe (vedere il paragrafo 4.4)

Non comune: sudorazione, prurito, orticaria, alopecia

Raro: eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, necrolisi tossica epidermica, pemfigo, eritroderma

È stato osservato un complesso sintomatologico che può includere alcune o tutte le seguenti condizioni: febbre, sierosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, positività per gli anticorpi

antinucleo (ANA), VES elevata, eosinofilia e leucocitosi. Possono comparire eruzione cutanea, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

*Patologie renali e urinarie:*

Non comune: disfunzione renale, insufficienza renale, proteinuria

Raro: oliguria

*Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:*

Non comune: disfunzione erettile

Raro: ginecomastia

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:*

Molto comune: astenia

Comune: affaticamento

Non comune: crampi muscolari, rossore, tinnitus, malessere, febbre

*Esami diagnostici:*

Comune: iperpotassiemia, aumento della creatininemia

Non comune: aumento dell'urea nel sangue, iponatremia

Raro: enzimi epatici aumentati, bilirubinemia sierica aumentata.

Lercanidipina da sola

Le reazioni avverse si sono verificate in circa l'1,8% dei pazienti trattati.

Le reazioni avverse al farmaco più comunemente osservate in studi clinici controllati comprendono: cefalea, capogiro, edema periferico, tachicardia, palpitazioni e rossore, ognuna delle quali si è manifestata in meno dell'1% dei pazienti.

*Disturbi del sistema immunitario:*

Molto raro: ipersensibilità

*Disturbi psichiatrici:*

Raro: sonnolenza

*Patologie del sistema nervoso:*

Non comune: cefalea, capogiro

*Patologie cardiache:*

Non comune: tachicardia, palpitazioni

Raro: angina pectoris

*Patologie vascolari:*

Non comune: rossore

Molto raro: sincope

*Patologie gastrointestinali:*

Raro: nausea, dispepsia, diarrea, dolore addominale, vomito

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*

Raro: eruzione cutanea

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:*

Raro: mialgia

*Patologie renali e urinarie:*

Raro: poliuria

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:*

Non comune: edema periferico

Raro: astenia, stanchezza

Sulla base delle segnalazioni spontanee effettuate nel corso dell'esperienza successiva alla commercializzazione, le seguenti reazioni avverse sono state osservate molto raramente (< 1/10.000): ipertrofia gengivale, transaminasi sieriche aumentate e reversibili, ipotensione, pollachiuria e dolore toracico.

Alcune diidropiridine possono raramente causare dolore precordiale localizzato o angina pectoris. Molto raramente, in pazienti con angina pectoris pre-esistente potrebbe manifestarsi un aumento di frequenza, durata o gravità di questi attacchi. Possono verificarsi casi isolati di infarto miocardico.

Non risultano effetti negativi di lercanidipina sulla glicemia o sui livelli sierici dei lipidi.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

#### **4.9 Sovradosaggio**

Nell'esperienza successiva alla commercializzazione, con la somministrazione di enalapril/lercanidipina a dosi da 100 fino a 1.000 mg ciascuna sono stati riportati alcuni casi di sovradosaggio intenzionale che hanno richiesto l'ospedalizzazione. I sintomi riferiti (diminuita pressione sistolica, bradicardia, irrequietezza, sonnolenza e dolore al fianco) potrebbero essere anche stati causati dalla contemporanea somministrazione di alte dosi di altri farmaci (ad es.  $\beta$ -bloccanti).

#### Sintomi di sovradosaggio con enalapril e lercanidipina assunti separatamente:

I sintomi più importanti di sovradosaggio riportati con enalapril fino ad oggi consistono in una marcata ipotensione (che inizia circa sei ore dopo l'ingestione delle compresse), in concomitanza ad un contemporaneo blocco del sistema renina-angiotensina e stupore. I sintomi associati a sovradosaggio da ACE-inibitori possono includere shock circolatorio, alterazioni elettrolitiche, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiri, ansia e tosse. Dopo ingestione di 300 mg e 440 mg di enalapril, sono stati riportati livelli sierici di enalaprilato rispettivamente 100 e 200 volte più elevati di quelli osservati normalmente seguito con l'uso di dosi terapeutiche.

Come con altre diidropiridine, il sovradosaggio di lercanidipina potrebbe causare eccessiva vasodilatazione periferica con marcata ipotensione e tachicardia riflessa.

#### Trattamento dei casi di sovradosaggio da enalapril e lercanidipina assunti separatamente:

Il trattamento raccomandato per il sovradosaggio da enalapril è l'infusione endovenosa di soluzione fisiologica.

In presenza di ipotensione, il paziente deve essere posizionato in posizione anti-shock. Se disponibile, si può anche prendere in considerazione il trattamento infusionale di angiotensina II e/o catecolamine per via endovenosa. Se l'ingestione delle compresse è recente, si devono adottare misure per eliminare l'enalapril maleato (ad es., vomito, lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti o sodio solfato). Enalaprilato può essere rimosso dal sistema circolatorio attraverso emodialisi (vedere paragrafo 4.4). L'applicazione di pacemaker è indicata in caso di bradicardia resistente alla terapia. Monitorare continuamente i parametri vitali, gli elettroliti sierici e la creatinina.

Con lercanidipina, in caso di grave ipotensione, bradicardia e incoscienza, il supporto cardiovascolare può essere d'aiuto, con atropina somministrata per via endovenosa al fine di contrastare la bradicardia.

Considerata la prolungata azione farmacologica di lercanidipina, lo stato cardiovascolare dei pazienti che hanno assunto un sovradosaggio deve essere monitorato per almeno 24 ore. Non vi sono informazioni sull'utilità della dialisi. Poiché il farmaco è altamente lipofilo, è molto improbabile che i livelli plasmatici siano indicativi della durata della fase di rischio. La dialisi potrebbe non essere efficace.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori calcio-antagonisti: enalapril e lercanidipina  
Codice ATC: C09BB02

Enalapril e Lercanidipina Teva 20 mg/10 mg è un'associazione fissa di un ACE-inibitore (enalapril) ed un calcio-antagonista (lercanidipina), due farmaci antiipertensivi con meccanismi d'azione complementari nel controllo della pressione sanguigna in pazienti con ipertensione essenziale.

#### Enalapril

Enalapril maleato è il sale maleato di enalapril, un derivato di due aminoacidi, L-alanina e L-prolina. L'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) è una peptidil-dipeptidasi che catalizza la conversione dell'angiotensina I nella sostanza ad azione vasocostrittrice angiotensina II. Dopo l'assorbimento, enalapril viene idrolizzato ad enalaprilato, che inibisce l'ACE. L'inibizione dell'ACE dà luogo ad una diminuzione dei livelli plasmatici di angiotensina II, con un aumento dell'attività di renina plasmatica (dovuto alla rimozione del feedback negativo sul rilascio della renina) ed una diminuzione della secrezione di aldosterone.

Poiché l'ACE è identico all'enzima chininasi II, enalapril può anche inibire la degradazione di bradichinina, un potente peptide vasodilatatore. Tuttavia, il ruolo di questo meccanismo nell'ambito degli effetti terapeutici di enalapril non è ancora noto.

Sebbene il meccanismo attraverso cui enalapril riduce la pressione arteriosa venga primariamente attribuito alla soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, enalapril produce effetti antiipertensivi anche in pazienti con ridotti livelli di renina.

La somministrazione di enalapril a pazienti ipertesi produce una riduzione della pressione arteriosa, sia in posizione supina che eretta, senza un significativo aumento della frequenza cardiaca.

L'ipotensione posturale ortostatica sintomatica non è frequente. In alcuni pazienti, prima di ottenere un controllo ottimale della pressione arteriosa possono essere necessarie alcune settimane di trattamento. La brusca interruzione di enalapril non è stata associata al rapido aumento della pressione arteriosa.

L'efficacia dell'attività ACE-inibitoria inizia normalmente dalle 2 alle 4 ore dopo somministrazione orale di una singola dose di enalapril. L'inizio dell'azione antiipertensiva si osserva di solito dopo un'ora e la massima attività di riduzione della pressione arteriosa viene raggiunta entro 4 - 6 ore dalla somministrazione. La durata dell'effetto dipende dalla dose, ed alle dosi raccomandate gli effetti emodinamici ed antiipertensivi persistono per almeno 24 ore.

Da studi emodinamici condotti su pazienti con ipertensione essenziale, è emerso che la riduzione della pressione arteriosa è associata ad una riduzione delle resistenze arteriose periferiche, con un aumento della gittata cardiaca e nessuna o minime variazioni, della frequenza cardiaca. Dopo la somministrazione di enalapril si è verificato un aumento del flusso ematico renale, mentre la velocità di filtrazione glomerulare è rimasta invariata. Non sono comparsi segni di ritenzione idrica o sodica. Comunque, nei pazienti che, prima del trattamento, avevano una ridotta velocità di filtrazione glomerulare tale velocità è generalmente aumentata.

Negli studi clinici a breve termine condotti su pazienti diabetici e non diabetici, con patologie renali, dopo la somministrazione di enalapril, sono state osservate diminuzioni dell'albuminuria e dell'escrezione urinaria di IgG.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoingTelmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è uno studio condotto su pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato ad una evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è uno studio condotto su pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

I risultati di tali studi non hanno evidenziato alcun effetto benefico significativo sul rene e/o sul sistema cardiovascolare e sulla mortalità, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione, se comparati con la monoterapia. Questi risultati sono rilevanti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) è uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II, in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo trattato con aliskiren, rispetto al gruppo trattato con placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati osservati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

### Lercanidipina

Lercanidipina è un calcio-antagonista del gruppo delle diidropiridine e inibisce l'afflusso transmembrana di calcio nel muscolo cardiaco e nel muscolo liscio. Il meccanismo dell'azione antiipertensiva è basato su un effetto rilassante diretto sul muscolo cardiaco e su quello liscio, abbassando così la resistenza periferica totale. Nonostante la sua breve emivita plasmatica, la lercanidipina è dotata di un'attività antiipertensiva prolungata grazie al suo alto coefficiente di ripartizione nella membrana, ed è priva di effetti inotropi negativi per la sua elevata selettività vascolare.

Dal momento che la vasodilatazione prodotta da lercanidipina ha una insorgenza graduale, solamente nei pazienti ipertesi è stata raramente osservata ipotensione acuta con tachicardia riflessa.

Come per altre 1,4-diidropiridine asimmetriche, l'attività antiipertensiva di lercanidipina è dovuta principalmente al suo (S)-enantiomero.

### Enalapril/Lercanidipina

La combinazione di queste due sostanze ha un effetto antiipertensivo additivo che riduce maggiormente la pressione arteriosa rispetto all'uso dei singoli componenti.

- Associazione enalapril/lercanidipina 10 mg/10 mg

In uno studio clinico pilota di fase III, condotto in doppio-cieco, che si aggiungeva ad uno studio condotto su 342 pazienti che non rispondevano alla terapia con lercanidipina 10 mg (pressione arteriosa diastolica (PAD) in posizione supina pari a 95-114 mmHg e pressione arteriosa sistolica (PAS) in posizione supina pari a 140-189 mmHg), dopo 12 settimane di trattamento in doppio cieco la riduzione della pressione arteriosa sistolica con la combinazione enalapril 10 mg / lercanidipina 10 mg è stata superiore di 5,4 mmHg rispetto alla monoterapia con lercanidipina 10 mg (-7,7 mmHg vs. -2,3 mmHg,  $p < 0.001$ ). Anche la riduzione della PAD era maggiore di 2,8 mmHg con la combinazione rispetto alla monoterapia (-7,1 mmHg vs



-4,3 mmHg ,  $p < 0.001$ ). La percentuale di pazienti che ha risposto al trattamento è risultata significativamente più alta con la terapia di combinazione rispetto alla monoterapia: 41 % vs 24% ( $p < 0.001$ ) per la PAS e 35% vs 24% ( $p = 0.032$ ) per la PAD. Una significativamente più alta percentuale di pazienti in trattamento combinato ha ottenuto una normalizzazione della PAS (39 % vs 22 % ,  $p < 0.001$ ) e della PAD (29 % vs 19 % ,  $p = 0.023$ ), rispetto ai pazienti in monoterapia. Nella fase del follow-up a lungo termine in aperto di questo studio, era consentita una titolazione di enalapril 20 mg / lercanidipina 10 mg nel caso in cui la pressione arteriosa fosse rimasta  $> 140/90$  mmHg: la titolazione è stata effettuata in 133 pazienti su 221 e la PAD è stata normalizzata dopo titolazione in 1/3 dei casi.

- **Associazione enalapril/lercanidipina 20 mg/10 mg**

In uno studio clinico pilota di fase III, condotto in doppio cieco, che si aggiungeva ad uno studio condotto su 327 pazienti che non rispondevano ad una monoterapia con enalapril 20 mg (pressione arteriosa diastolica (PAD) in posizione supina pari a 95-114 mmHg e pressione arteriosa sistolica (PAS) in posizione supina pari a 140-189 mmHg), i pazienti trattati con enalapril 20 mg/lercanidipina 10 mg hanno ottenuto una riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica significativamente superiore rispetto a quella osservata nei pazienti rimasti trattati con monoterapia, sia per la PAS (-9,8 vs -6,7 mmHg  $p=0.013$ ), che per la PAD (9,2 vs -7,5 mmHg  $p=0.015$ ). La percentuale di pazienti che ha risposto al trattamento con la terapia di associazione non è risultata significativamente superiore con la terapia combinata, rispetto alla monoterapia, sia per la PAD (53% vs 43%  $p=0.076$ ), che per la PAS (41% vs 33%  $p=0.116$ ), così come non è risultata superiore in misura non statisticamente significativa, la percentuale di pazienti in terapia di associazione con pressione normalizzata per la PAD (48% vs 37%  $p=0.055$ ) e per la PAS (33% vs 28%  $p=0.325$ ), quando comparati con i pazienti trattati con la monoterapia.

- **Associazione enalapril/lercanidipina 20 mg/20 mg**

In un studio clinico condotto con disegno fattoriale, in doppio cieco, randomizzato con controllo attivo e placebo, condotto su 1.039 pazienti con ipertensione moderata (definita come pressione diastolica in posizione supina (PAD) misurata nello studio medico pari a 100-109 mmHg , pressione sistolica in posizione supina (PAS)  $< 180$  mmHg e PAD misurata a domicilio  $\geq 85$  mmHg), i pazienti in trattamento con enalapril 20mg/lercanidipina 20 mg avevano riduzioni di PAS e PAD, significativamente maggiori, sia quando misurata a domicilio che nello studio medico, rispetto al placebo ( $p < 0,001$ ).

Differenze clinicamente rilevanti nella variazione di PAD, misurata nello studio medico, rispetto al basale, sono state osservate fra la terapia di combinazione 20mg/20mg (-15,2 mmHg,  $n = 113$ ), quando comparate con solo enalapril 20mg (-11,3 mmHg ,  $P = 0.004$  ,  $n = 113$ ) o con solo lercanidipina 20mg (-13,0 mmHg ,  $P = 0,092$  ,  $n = 113$ ). Allo stesso modo, differenze clinicamente rilevanti sono state osservate nella variazione del valore basale della PAS misurata nello studio medico tra la terapia di combinazione 20mg/20mg (-19,2 mmHg), rispetto alla sola lercanidipina 20 mg (-13,0 mmHg ,  $P = 0.002$ ) o al solo enalapril 20mg (-15,3 mmHg,  $P = 0,055$ ). Differenze clinicamente rilevanti sono state anche osservate per PAS e PAD domiciliari. Un significativo aumento delle percentuale dei pazienti che rispondevano alla terapia è stato osservato per la PAD (75%) e la PAS (71 %) per i pazienti in trattamento con la terapia di combinazione 20mg/20mg, rispetto al placebo ( $P < 0,001$ ) e ad entrambe le monoterapie ( $P < 0,01$  ). La normalizzazione della pressione sanguigna è stata raggiunta da una più alta percentuale di pazienti trattati con la terapia di associazione 20 mg/20 mg (42%) rispetto al placebo (22%).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche durante la contemporanea somministrazione di enalapril e lercanidipina.

### Farmacocinetica di enalapril

#### Assorbimento

Enalapril per via orale è assorbito rapidamente, ed il picco di concentrazione sierica viene raggiunto entro un'ora dalla somministrazione. Sulla base della quantità escreta con le urine, la percentuale di

assorbimento di enalapril da enalapril maleato orale, è approssimativamente del 60%. L'assorbimento di enalapril orale non viene influenzato dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale.

### Distribuzione

Dopo l'assorbimento, enalapril orale viene rapidamente e ampiamente idrolizzato ad enalaprilato, un potente inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Il picco di concentrazione sierica di enalaprilato si ha 4 ore dopo una dose orale di enalapril maleato. L'emivita effettiva di accumulo di enalaprilato, a seguito di dosi multiple di enalapril orale è 11 ore. In pazienti con funzionalità renale normale, le concentrazioni plasmatiche di enalaprilato allo stato stazionario sono state raggiunte dopo 4 giorni di trattamento.

Nell'intervallo di concentrazioni rilevanti dal punto di vista terapeutico, il legame di enalaprilato alle proteine plasmatiche umane non supera il 60%.

### Biotrasformazione

Oltre alla conversione in enalaprilato, non vi sono evidenze di un significativo metabolismo di enalapril.

### Eliminazione

L'eliminazione di enalaprilato avviene principalmente per via renale. I principali componenti ritrovati nelle urine sono enalaprilato, che rappresenta il 40% della dose, ed enalapril immodificato (circa il 20%).

### Danno renale

L'esposizione a enalapril ed a enalaprilato aumenta nei pazienti affetti da insufficienza renale. Nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina 40-60 ml/min), l'AUC allo stato stazionario di enalaprilato è approssimativamente due volte maggiore rispetto a quella di pazienti con normale funzionalità renale dopo la somministrazione di 5 mg una volta al giorno. In presenza di grave danno renale (clearance della creatinina  $\leq$  30 ml/min), l'AUC è aumentata di circa 8 volte. A questi livelli di insufficienza renale, l'emivita effettiva di enalaprilato dopo dosi multiple di enalapril maleato viene prolungata, ed aumenta il tempo di raggiungimento dello stato stazionario (vedere paragrafo 4.2).

Enalaprilato può essere rimosso dal circolo ematico generale mediante emodialisi. La clearance di dialisi è di 62 ml/min.

### Allattamento

Dopo una singola dose orale di 20 mg, somministrata a cinque donne dopo il parto, il picco plasmatico medio di enalapril nel latte era 1,7  $\mu\text{g/l}$  (intervallo da 0,54 a 5,9  $\mu\text{g/l}$ ), tra le 4 e le 6 ore dopo la somministrazione. Il picco plasmatico medio di enalaprilato era 1,7  $\mu\text{g/l}$  (intervallo da 1,2 a 2,3  $\mu\text{g/l}$ ); i picchi si sono verificati in momenti diversi durante le 24 ore. Utilizzando i dati dei livelli di picco nel latte, l'assunzione massima stimata di un neonato allattato esclusivamente al seno sarebbe pari a circa 0,16% della dose materna regolata per il peso.

Una donna che stava assumendo enalapril alla dose di 10 mg al giorno per via orale da 11 mesi, aveva un picco plasmatico di enalapril nel latte di 2  $\mu\text{g/l}$  4 ore dopo la somministrazione e un picco plasmatico di enalaprilato di 0,75  $\mu\text{g/l}$  circa 9 ore dopo la somministrazione. Le quantità totali di enalapril ed enalaprilato rilevate nel latte durante le 24 ore sono state rispettivamente pari a 1,44  $\mu\text{g/l}$  e 0,63  $\mu\text{g/l}$ .

Dopo 4 ore dalla somministrazione di una singola dose da 5 mg di enalapril in una madre e 10 mg in due madri, i livelli di enalaprilato nel latte non erano rilevabili ( $< 0,2 \mu\text{g/l}$ ); i livelli di enalapril non sono stati determinati.

### Farmacocinetica di lercanidipina

### Assorbimento

Lercanidipina viene completamente assorbita dopo somministrazione orale, e il picco plasmatico si raggiunge dopo circa 1,5 - 3 ore.

I due enantiomeri di lercanidipina mostrano un profilo dei livelli plasmatici simile: il tempo necessario per ottenere la massima concentrazione plasmatica è identico e la concentrazione massima plasmatica e l'AUC sono, in media, 1,2 volte più elevate per (S)-l'enantiomero. L'emivita di eliminazione dei due enantiomeri è essenzialmente la stessa. Non è stata osservata *in vivo* interconversione degli enantiomeri.

A causa dell'elevato metabolismo di primo passaggio, la biodisponibilità assoluta di lercanidipina somministrata per via orale a pazienti a stomaco pieno è di circa il 10%. Comunque, in volontari sani a digiuno, la biodisponibilità in seguito ad ingestione si riduce ad 1/3.

La disponibilità orale di lercanidipina aumenta di 4 volte quando assunta fino a 2 ore dopo un pasto ad elevato contenuto di grassi. Pertanto, il farmaco va assunto prima dei pasti.

### Distribuzione

La distribuzione dal plasma ai tessuti e agli organi è rapida ed ampia.

Il grado di legame di lercanidipina alle proteine plasmatiche supera il 98%. Nei pazienti affetti da gravi disfunzioni renali o epatiche, i livelli plasmatici delle proteine sono ridotti e la frazione libera del farmaco potrebbe aumentare.

### Biotrasformazione

Lercanidipina viene estesamente metabolizzata dal CYP3A4; non si ritrova farmaco immodificato nelle urine o nelle feci. Esso viene principalmente convertito in metaboliti inattivi e circa il 50% della dose viene eliminata con le urine.

In esperimenti *in vitro* condotti su microsomi di fegato umano, è stato dimostrato che la lercanidipina esercita una modesta inibizione dei due enzimi CYP3A4 e CYP2D6, a concentrazioni 160 e 40 volte più elevate rispetto al picco di concentrazione plasmatica raggiunto dopo somministrazione di una dose di 20 mg.

Inoltre, studi di interazione nell'uomo hanno mostrato che lercanidipina non modifica i livelli plasmatici del midazolam, un tipico substrato del CYP3A4, o di metoprololo, un tipico substrato del CYP2D6. Per tale motivo, alle dosi terapeutiche non si prevede che lercanidipina inibisca la biotrasformazione di farmaci metabolizzati da CYP3A4 o CYP2D6.

### Eliminazione

L'eliminazione avviene essenzialmente mediante biotrasformazione.

È stata calcolata un'emivita di eliminazione terminale media di 8-10 ore e, a causa dell'elevato legame alle membrane lipidiche, l'attività terapeutica ha una durata di 24 ore. Non è stato riscontrato accumulo dopo somministrazioni ripetute.

### Linearità/Non linearità

La somministrazione orale di lercanidipina porta a livelli plasmatici che non sono direttamente proporzionali alla dose (cinetica non lineare). Dopo 10, 20 o 40 mg, è stato osservato un picco di concentrazioni plasmatiche, nel rapporto di 1:3:8 e aree sotto le curve concentrazione plasmatica-tempo, nel rapporto di 1:4:18, il che indica una progressiva saturazione del metabolismo di primo passaggio. Conseguentemente, la disponibilità aumenta con l'aumento della dose.

### *Informazioni aggiuntive su popolazioni speciali*

Nei pazienti anziani e nei pazienti affetti da disfunzione renale da lieve a moderata, o da compromissione epatica da lieve a moderata, è stato osservato che il comportamento farmacocinetico di lercanidipina si è rivelato simile a quello osservato nella popolazione generale dei pazienti. Pazienti affetti da grave disfunzione renale o pazienti dializzati hanno mostrato livelli più elevati del farmaco (circa 70%). In pazienti con compromissione epatica da moderata a grave, è probabile che si verifichi un aumento della biodisponibilità sistemica di lercanidipina, in quanto il farmaco viene di norma ampiamente metabolizzato nel fegato.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Associazione enalapril: lercanidipina

La potenziale tossicità dell'associazione fissa enalapril e lercanidipina è stata studiata nei ratti dopo somministrazione orale per 3 mesi e in due test di genotossicità. L'associazione non ha modificato il profilo tossicologico dei singoli componenti.

Per i due componenti, enalapril e lercanidipina, considerati individualmente, sono disponibili i seguenti dati.

#### Enalapril

I dati non clinici, basati su studi convenzionali relativi a sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno, non hanno mostrato alcun rischio particolare per l'uomo.

Studi di tossicità riproduttiva suggeriscono che enalapril non ha effetti sulla fertilità e sulle funzioni riproduttive nei ratti e non è teratogeno. Uno studio condotto su femmine di ratti, cui sono state somministrate dosi prima dell'accoppiamento e durante la gestazione, ha mostrato una maggiore mortalità dei piccoli ratti durante l'allattamento. Il composto attraversa la placenta e viene escreto nel latte. Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina hanno mostrato di indurre effetti avversi sulla fase finale dello sviluppo fetale, con conseguente morte del feto ed effetti congeniti, in particolare a carico del cranio. Sono stati inoltre riportati casi di fetotossicità, ritardo della crescita intrauterina e pervietà del dotto arterioso. Queste anomalie dello sviluppo vengono attribuite in parte ad un'azione diretta degli ACE-inibitori sul sistema renina-angiotensina del feto ed in parte all'ischemia dovuta a ipotensione materna, nonché a diminuzioni del flusso sanguigno fetoplacentare ed al passaggio di ossigeno/sostanze nutritive al feto.

#### Lercanidipina

I dati non clinici, basati su studi convenzionali relativi a sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva non hanno mostrato alcun rischio particolare per l'uomo.

Gli effetti importanti osservati negli studi a lungo termine su ratti e cani sono stati correlati, direttamente o indirettamente, agli effetti noti di calcio-antagonisti, somministrati a dosi levate, che riflettono principalmente un'esagerata attività farmacodinamica.

Il trattamento con lercanidipina non ha prodotto effetti sulla fertilità o sulle prestazioni riproduttive generali nei ratti, ma a dosi elevate ha indotto perdite pre- e post- impianto ed ha ritardato lo sviluppo fetale. Non sono emerse evidenze di effetti teratogenici nei ratti e nei conigli, ma altre diidropiridine hanno mostrato effetti teratogeni negli animali. Quando somministrata a dosi elevate (12 mg/kg/giorno) durante il travaglio, la lercanidipina ha indotto distocia.

La distribuzione di lercanidipina e/o dei suoi metaboliti negli animali gravidi e la loro escrezione nel latte materno non sono state studiate.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo:*

Cellulosa microcristallina  
Sodio bicarbonato  
Amido pregelatinizzato  
Sodio amidoglicolato (tipo A)  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

*Film di rivestimento:*

Ipromellosa  
Macrogol 6000  
Talco  
Titanio diossido (E171)  
Ferro ossido giallo (E172)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in poliammide-alluminio-PVC/alluminio

Confezioni da 14, 28, 30, 50, 56, 90 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Italia S.r.l  
Piazzale Luigi Cadorna, 4 – 20123 Milano - Italia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

045178050 – 20 mg/10 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PA/AL/PVC/AL  
045178062 – 20 mg/10 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PA/AL/PVC/AL

045178074 – 20 mg/10 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PA/AL/PVC/AL  
045178086 – 20 mg/10 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister PA/AL/PVC/AL  
045178124 – 20 mg/10 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PA/AL/PVC/AL  
045178136 – 20 mg/10 mg compresse rivestite con film 90 compresse in blister PA/AL/PVC/AL  
045178148 – 20 mg/10 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PA/AL/PVC/AL

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 02 Agosto 2017

Data del rinnovo più recente:

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enalapril e Lercanidipina Teva 20 mg/20 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di enalapril maleato (equivalenti a 15,28 mg di enalapril) e 20 mg di lercanidipina cloridrato (equivalenti a 18,88 mg di lercanidipina).

*Eccipiente con effetto noto:*

Ogni compressa rivestita con film contiene 4,46 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film, di forma rotonda, biconvesse, di colore da arancio ad arancio chiaro, con un diametro di circa 11 mm e uno spessore di circa 5 mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Tattamento dell'ipertensione essenziale come terapia sostitutiva in pazienti adulti la cui pressione arteriosa è adeguatamente controllata con enalapril 20 mg e lercanidipina 20 mg, somministrati contemporaneamente come compresse separate.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose raccomandata è di una compressa al giorno, almeno 15 minuti prima dei pasti.

##### *Pazienti anziani:*

La dose dipende dalla funzionalità renale del paziente (vedere "Pazienti con danno renale").

##### *Pazienti con danno renale:*

Enalapril e Lercanidipina Teva è controindicato in pazienti affetti da grave disfunzione renale (clearance della creatinina <30 ml/min) o in pazienti sottoposti a emodialisi (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Si raccomanda particolare cautela all'inizio del trattamento in pazienti con disfunzione renale da lieve a moderata.

##### *Pazienti con compromissione epatica:*

Enalapril e Lercanidipina Teva è controindicato in caso di grave disfunzione epatica. Si raccomanda particolare cautela all'inizio del trattamento in pazienti con disfunzione epatica da lieve a moderata.

##### *Popolazione pediatrica:*

La sicurezza e l'efficacia di Enalapril e Lercanidipina Teva nella popolazione pediatrica non sono state stabilite.

##### Modo di somministrazione

*Precauzioni necessarie da prendere prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale:*

- Il trattamento deve essere preferibilmente somministrato al mattino almeno 15 minuti prima della colazione.
- Questo medicinale non deve essere assunto con succo di pompelmo (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

### **4.3 Controindicazioni**

Enalapril e Lercanidipina Teva non deve essere somministrato in caso di:

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

- Ipersensibilità a qualunque ACE-inibitore o ad un bloccante diidropiridinico dei canali del calcio, o ad uno qualsiasi dei componenti presenti nel medicinale
- Anamnesi di angioedema associato a terapia con un ACE-inibitore
- Angioedema ereditario o idiopatico
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Associazione con prodotti contenenti aliskiren in pazienti con diabete mellito o danno renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1)
- Ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro, inclusa la stenosi aortica
- Insufficienza cardiaca congestizia non trattata
- Angina pectoris instabile
- Infarto miocardico avvenuto da meno di un mese
- Grave danno renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), compresi pazienti sottoposti a emodialisi
- Grave compromissione epatica
- Trattamento contemporaneo con:
  - potenti inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5)
  - ciclosporina (vedere paragrafo 4.5)
  - succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5)

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Ipotensione sintomatica

L'ipotensione sintomatica è stata osservata raramente in pazienti con ipertensione non complicata. Nei pazienti ipertesi trattati con enalapril, è più probabile che l'ipotensione sintomatica si manifesti se il paziente è ipovolemico, ad es. in caso di terapia con diuretici, limitazione del sale nella dieta, dialisi, diarrea o vomito (vedere paragrafo 4.5). È stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti affetti da insufficienza cardiaca, con o senza insufficienza renale associata. È più probabile che ciò possa manifestarsi nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca più grave, a seguito dell'uso di elevate dosi di diuretici dell'ansa, iponatremia o danno renale funzionale. In tali pazienti, la terapia deve essere iniziata sotto controllo medico ed i pazienti devono essere seguiti attentamente ogni volta che la dose di enalapril e/o del diuretico venga adattata. Considerazioni simili si possono applicare a pazienti con ischemia cardiaca o patologie cerebrovascolari per i quali un'eccessiva diminuzione della pressione arteriosa potrebbe dar luogo ad infarto miocardico o ad un accidente cerebrovascolare.

Qualora dovesse manifestarsi ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, sottoposto a infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una controindicazione a ulteriori dosi, che possono essere somministrate generalmente senza difficoltà non appena la pressione arteriosa sarà aumentata dopo l'aumento della volemia.

Con enalapril, in alcuni pazienti affetti da insufficienza cardiaca con pressione arteriosa normale o bassa, può manifestarsi un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa sistemica. Questo effetto è previsto e generalmente non costituisce un motivo di interruzione del trattamento. Se l'ipotensione diventa sintomatica, può rendersi necessaria la riduzione della dose e/o l'interruzione del diuretico e/o di enalapril.



### Sindrome del seno malato

Si raccomanda particolare cautela nell'uso di lercanidipina in pazienti affetti da sindrome del seno malato (senza pacemaker).

### Disfunzione ventricolare sinistra e ischemia cardiaca

Sebbene studi controllati di emodinamica non abbiano evidenziato alcun danno alla funzione ventricolare, si deve prestare cautela quando pazienti affetti da disfunzione ventricolare sinistra vengono trattati con calcio-antagonisti. È stato evidenziato che i pazienti con ischemia cardiaca mostrano un elevato rischio cardiovascolare durante il trattamento con alcune diidropiridine a breve durata d'azione. Sebbene lercanidipina abbia una lunga durata d'azione, in tali pazienti è richiesta cautela.

In rari casi, alcune diidropiridine possono causare dolore precordiale o angina pectoris. Molto raramente, in pazienti con angina pectoris pre-esistente tali attacchi possono manifestarsi con maggiore frequenza, durata o gravità. Potrebbero essere osservati casi isolati di infarto miocardico (vedere paragrafo 4.8).

### Uso in caso di danno renale

E' richiesta particolare cautela durante la fase iniziale del trattamento con enalapril, in pazienti con danno renale da lieve a moderato. Il monitoraggio di routine del potassio e della creatinina serici fanno parte della normale pratica medica per questi pazienti.

È stata osservata insufficienza renale associata ad enalapril, in pazienti affetti da grave insufficienza cardiaca o patologia renale latente, compresa la stenosi dell'arteria renale. Se tempestivamente diagnosticata e adeguatamente trattata, l'insufficienza renale, quando associata a una terapia con enalapril, risulta generalmente reversibile.

Alcuni pazienti ipertesi, apparentemente senza una patologia renale pre-esistente, hanno sviluppato un aumento dei livelli di urea e creatinina nel sangue quando enalapril è stato somministrato contemporaneamente ad un diuretico. Potrebbe essere necessaria una riduzione della dose di enalapril e/o l'interruzione del diuretico. Questa situazione dovrebbe far emergere la presenza di stenosi latente dell'arteria renale (vedere paragrafo 4.4, Ipertensione renovascolare).

### Ipertensione renovascolare

C'è un rischio aumentato di ipotensione e insufficienza renale quando pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o con stenosi dell'arteria di un solo rene funzionante, sono trattati con ACE-inibitori. La perdita della funzione renale può manifestarsi solo con lievi modifiche della creatinina sierica. In questi pazienti, la terapia deve essere iniziata sotto stretto controllo medico, con dosi ridotte e accurata titolazione e monitorando la funzione renale.

### Trapianto renale

Non c'è esperienza clinica riguardo l'uso di lercanidipina o enalapril in pazienti recentemente sottoposti a trapianto di rene. Il trattamento con Enalapril e Lercanidipina Teva non è pertanto raccomandato.

### Insufficienza epatica

Nei pazienti affetti da disfunzione epatica, l'effetto antiipertensivo di lercanidipina può risultare potenziato.

Raramente, gli ACE-inibitori sono stati associati ad una sindrome che inizia con ittero colestatico o epatite e progredisce a necrosi epatica fulminante e, a volte, morte. Il meccanismo di questa sindrome non è noto. I pazienti in trattamento con ACE-inibitori che sviluppano ittero o marcato innalzamento dei valori degli enzimi epatici, devono interrompere l'assunzione dell'ACE-inibitore e ricevere assistenza medica adeguata.

### Neutropenia/agranulocitosi

Neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia sono state osservate in pazienti in trattamento con ACE-inibitori. Nei pazienti con funzionalità renale normale e senza altri fattori complicanti, raramente si manifesta neutropenia. Enalapril deve essere usato con estrema cautela nei

pazienti affetti da collagenopatie vascolari, in terapia con immunosoppressori, in trattamento con allopurinolo, procainamide, o con una combinazione di tali fattori complicanti, in particolare se vi è un pre-esistente danno della funzionalità renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato gravi infezioni che in alcuni casi non hanno risposto ad una terapia antibiotica intensiva. Se enalapril viene usato in tali pazienti, si consiglia il monitoraggio periodico della conta dei globuli bianchi, ed i pazienti devono essere informati circa la necessità di riferire qualsiasi segnale di infezione.

#### Ipersensibilità/edema angioneurotico

In pazienti trattati con gli ACE-inibitori, incluso enalapril, sono stati osservati casi di edema angioneurotico di viso, estremità, labbra, lingua, glottide e/o laringe. Questo può manifestarsi in qualsiasi momento durante la terapia. In questi casi, la somministrazione di enalapril deve essere prontamente interrotta e deve essere istituito un appropriato monitoraggio per assicurare la completa risoluzione dei sintomi prima della dimissione del paziente. Anche in quei casi in cui si manifesta solamente il gonfiore della lingua, senza sofferenza respiratoria, i pazienti possono richiedere una prolungata osservazione, poiché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente.

Molto raramente sono stati osservati eventi fatali dovuti ad angioedema associato con edema laringeo o edema della lingua. È verosimile che manifestino ostruzione delle vie respiratorie i pazienti nei quali vi sia il coinvolgimento di lingua, glottide o laringe, specialmente quelli con storia di interventi chirurgici alle vie aeree.

Qualora vi sia il coinvolgimento di lingua, glottide o laringe che possa provocare l'ostruzione delle vie respiratorie, si deve prontamente somministrare una terapia adeguata che può includere la somministrazione sottocutanea di adrenalina diluita 1: 1000 (da 0,3 ml a 0,5 ml) e/o adottare le misure per assicurare al paziente la pervietà delle vie aeree.

Nei pazienti di colore che ricevono ACE-inibitori è stata osservata una maggiore incidenza di angioedema, rispetto a pazienti non di colore.

I pazienti con anamnesi di angioedema non correlato alla terapia con ACE-inibitori possono avere un maggiore rischio di angioedema durante la somministrazione di un ACE-inibitore (vedere anche paragrafo 4.3).

#### *Uso concomitante di inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus)*

I pazienti che assumono una terapia concomitante con inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus) possono essere esposti a un rischio maggiore di angioedema (ad es. gonfiore delle vie aeree o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

#### Reazioni anafilattoidi durante la desensibilizzazione agli imenoterici

Raramente, pazienti trattati con ACE inibitori durante la desensibilizzazione con il veleno di imenoterici hanno manifestato reazioni anafilattoidi pericolose per la vita. Tali reazioni sono state evitate interrompendo temporaneamente la terapia con ACE-inibitori prima di ogni trattamento di desensibilizzazione.

#### Reazioni anafilattoidi durante LDL-aferesi

Raramente, pazienti in trattamento con ACE-inibitori durante l'aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato, hanno manifestato reazioni anafilattoidi pericolose per la vita. Il manifestarsi di tali reazioni è stato evitato interrompendo temporaneamente la terapia con ACE-inibitori prima di ogni aferesi.

#### Ipoglicemia

I pazienti diabetici trattati con agenti antidiabetici orali o insulina e che iniziano un trattamento con ACE-inibitori devono essere avvisati di controllare attentamente il manifestarsi di ipoglicemia, specialmente durante il primo mese di concomitante uso della terapia con combinazione fissa (vedere paragrafo 4.5).

#### Tosse

È stata osservata tosse con l'uso di ACE-inibitori. Tipicamente si tratta di tosse non produttiva, persistente, e si risolve dopo l'interruzione della terapia. La tosse indotta da ACE-inibitori deve essere considerata come parte della diagnosi differenziale della tosse.

#### Chirurgia/anestesia

Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico maggiore o durante l'anestesia con agenti che causano ipotensione, enalapril blocca la formazione di angiotensina II secondariamente ad un compensatorio rilascio di renina. Se si manifesta ipotensione ed è considerata essere una conseguenza di tale meccanismo, è possibile correggerla espandendo la volemia.

#### Iperpotassiemia

In alcuni pazienti trattati con gli ACE-inibitori, incluso enalapril, è stato osservato un innalzamento del potassio sierico. I fattori di rischio per lo sviluppo di iperpotassiemia includono: insufficienza renale, peggioramento della funzione renale, età (> di 70 anni), diabete mellito, eventi intercorrenti quali disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e contemporanea assunzione di diuretici risparmiatori di potassio (ad es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, o quei pazienti che assumono altri farmaci noti per aumentare i livelli sierici di potassio (ad es. eparina, cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo).

L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, può portare, particolarmente in pazienti con funzionalità renale compromessa, ad un aumento significativo del potassio sierico. L'iperpotassiemia può causare serie aritmie, talvolta fatali. Qualora fosse ritenuto appropriato l'uso contemporaneo di enalapril ed uno degli agenti sopra menzionati, essi devono essere usati con cautela e con frequente monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

#### Litio

L'uso combinato di litio ed enalapril va generalmente evitato (vedere paragrafo 4.5).

#### Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

C'è evidenza che l'uso contemporaneo di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, aumenti il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren è pertanto da evitare (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

#### Induttori del CYP3A4

Induttori del CYP3A4 quali gli anticonvulsivanti (ad es. fenitoina, carbamazepina) e rifampicina, possono ridurre i livelli sierici di lercanidipina, e quindi l'efficacia del farmaco può risultare inferiore a quella attesa (vedere paragrafo 4.5).

#### Differenze etniche

Come per gli altri ACE-inibitori, enalapril sembra essere meno efficace nel ridurre la pressione arteriosa nei pazienti di colore, rispetto a quelli non di colore, probabilmente perché spesso i livelli plasmatici di renina sono inferiori nella popolazione ipertesa di colore.

#### Gravidanza

Enalapril e Lercanidipina Teva non va somministrato durante la gravidanza.

Gli ACE-inibitori, quali enalapril, non devono essere utilizzati durante la gravidanza. Tranne nel caso in cui la prosecuzione della terapia con ACE-inibitori sia considerata essenziale, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono passare a trattamenti antiipertensivi alternativi per i quali sia stato stabilito un profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Non appena la gravidanza

viene diagnosticata, il trattamento con gli ACE-inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se necessario, si deve iniziare una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Anche l'uso di lercanidipina va evitato durante la gravidanza o in quelle donne che potrebbero essere in stato di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

#### Allattamento

L'uso di Enalapril e Lercanidipina Teva va evitato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di questa associazione non sono state dimostrate nei bambini.

#### Alcol

L'assunzione di alcol deve essere evitata in quanto potrebbe potenziare l'effetto vasodilatatore dei farmaci antiipertensivi (vedere paragrafo 4.5).

#### Sodio

Enalapril e Lercanidipina Teva contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente "senza sodio".

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

L'effetto antiipertensivo di Enalapril e Lercanidipina Teva potrebbe essere potenziato da altri farmaci ipotensivi, quali diuretici, beta-bloccanti, alfa-bloccanti ed altre sostanze.

Inoltre, sono state osservate le seguenti interazioni con uno o l'altro componente dell'associazione fissa.

#### ***Enalapril maleato***

##### Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (compresa l'insufficienza renale acuta), rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4, e 5.1).

##### Diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio

Gli ACE-inibitori attenuano la perdita di potassio indotta dai diuretici. I diuretici risparmiatori di potassio (ad es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio, possono portare ad un significativo aumento del livello di potassio sierico. Se ne è indicato l'uso contemporaneo a causa di una dimostrata ipopotassiemia, essi devono essere usati con cautela e con monitoraggio frequente del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

##### Diuretici (tiazidi o diuretici dell'ansa)

Un precedente trattamento con diuretici ad alte dosi può dare luogo a ipovolemia e a rischio di ipotensione, quando si inizia la terapia con enalapril (vedere paragrafo 4.4). Gli effetti ipotensivi possono essere ridotti attraverso l'interruzione del diuretico, l'aumento della volemia o l'assunzione di sale, oppure iniziando la terapia con una dose ridotta di enalapril.

##### Altri antiipertensivi

L'uso concomitante con altri antiipertensivi può aumentare gli effetti ipotensivi di enalapril.

L'uso concomitante di nitroglicerina ed altri nitrati o vasodilatatori può comportare un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa.

##### Litio

Nel caso in cui il litio venga contemporaneamente somministrato con gli ACE-inibitori, sono stati osservati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e dei suoi effetti tossici. L'uso contemporaneo di diuretici tiazidici può ulteriormente aumentare la concentrazione sierica di litio, con conseguente aumento del rischio di tossicità da litio con ACE-inibitori. L'uso di enalapril con il litio va evitato, ma se l'associazione fosse necessaria, dovrà essere effettuato un accurato monitoraggio dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4).

#### Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici/narcotici

L'uso concomitante di alcuni medicinali anestetici, antidepressivi triciclici ed antipsicotici con ACE-inibitori può dare luogo ad un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.4).

#### Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (COX-2)

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (inibitori della COX-2) possono ridurre gli effetti dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. Di conseguenza, i FANS e gli inibitori selettivi della COX-2 possono attenuare l'effetto antiipertensivo degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II o degli ACE-inibitori.

La contemporanea assunzione di FANS (inclusi gli inibitori della COX-2) e di antagonisti del recettore dell'angiotensina II o di ACE-inibitori esercita un effetto additivo nell'aumento del potassio sierico, e ciò può provocare un deterioramento della funzione renale. Tali effetti sono generalmente reversibili. Raramente si può manifestare insufficienza renale acuta, specialmente in pazienti con funzionalità renale compromessa (come gli anziani o i pazienti con ipovolemia, inclusi i pazienti trattati con diuretici). La contemporanea assunzione dei farmaci sopra menzionati va quindi gestita con prudenza nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e la funzionalità renale dopo l'inizio di una terapia concomitante deve essere monitorata periodicamente.

#### Oro

Reazioni nitritoidi (i sintomi includono vampate al viso, nausea, vomito e ipotensione) sono state raramente osservate in pazienti sottoposti a terapia con oro iniettabile (sodio aurotiomalato) e contemporanea somministrazione di ACE-inibitori, incluso enalapril.

#### Farmaci simpaticomimetici

I farmaci simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antiipertensivi degli ACE-inibitori.

#### Antidiabetici

Studi epidemiologici suggeriscono che la contemporanea somministrazione di ACE-inibitori e farmaci antidiabetici (insulina, ipoglicemizzanti orali) può provocare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante di questi ultimi, con rischio di ipoglicemia. Sembra che questi casi si verifichino con maggiore probabilità durante le prime settimane di trattamento combinato ed in pazienti con danno renale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

#### Alcol

L'alcol potenzia l'effetto ipotensivo degli ACE-inibitori.

#### Acido acetilsalicilico, trombolitici e $\beta$ -bloccanti

Enalapril può essere somministrato in sicurezza con acido acetilsalicilico (a dosi cardiologiche), trombolitici e  $\beta$ -bloccanti.

#### Inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

I pazienti che assumono una terapia con inibitori di mTOR possono essere esposti a un maggiore rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

#### Cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo)

I pazienti che assumono cotrimossazolo concomitante (trimetoprim/sulfametossazolo) possono essere esposti a un maggiore rischio di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4).

### **Lercanidipina**

### Inibitori del CYP3A4

Poiché lercanidipina viene metabolizzata dall'enzima CYP3A4, la contemporanea somministrazione di inibitori ed induttori del CYP3A4 può interagire con il metabolismo e l'eliminazione della lercanidipina.

È controindicata la combinazione di lercanidipina e potenti inibitori del CYP3A4 (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir, eritromicina, troleandomicina) (vedere paragrafo 4.3). Uno studio di interazione con ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, ha mostrato un considerevole aumento dei livelli plasmatici di lercanidipina (un aumento di 15 volte dell'area sotto la curva concentrazione/tempo (AUC) del farmaco e un incremento di 8 volte della  $C_{max}$  per l'eutomero S-lercanidipina).

### Ciclosporina

Ciclosporina e lercanidipina non devono essere utilizzate insieme (vedere paragrafo 4.3). In seguito alla contemporanea somministrazione, è stato osservato un aumento dei livelli plasmatici di entrambi i medicinali. Uno studio condotto su giovani volontari sani ha dimostrato che quando viene somministrata la ciclosporina 3 ore dopo l'assunzione di lercanidipina, i livelli plasmatici di lercanidipina non cambiano, mentre l'AUC della ciclosporina aumenta del 27%. La co-somministrazione di lercanidipina con ciclosporina ha causato un aumento di 3 volte dei livelli plasmatici di lercanidipina e un aumento del 21% dell'AUC di ciclosporina.

### Succo di pompelmo

Lercanidipina non deve essere assunta insieme al succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.3). Come per altre diidropiridine, il metabolismo di lercanidipina può essere inibito dall'ingestione di succo di pompelmo, con un conseguente aumento della disponibilità sistemica di lercanidipina ed un aumento dell'effetto ipotensivo.

### Alcol

L'assunzione di alcol deve essere evitata in quanto può potenziare l'effetto vasodilatatore dei farmaci antiipertensivi (vedere paragrafo 4.4).

### Substrati del CYP3A4

È richiesta cautela nella co-prescrizione di lercanidipina con altri substrati del CYP3A4 quali terfenadina, astemizolo, farmaci antiaritmici di classe III come ad es. amiodarone e chinidina.

### Induttori del CYP3A4

Uso contemporaneo di lercanidipina con induttori dell'enzima CYP3A4 quali anticonvulsivanti (ad es. fenitoina, carbamazepina) e rifampicina deve essere approcciato con cautela, poiché l'effetto antiipertensivo di lercanidipina può risultare ridotto. La pressione arteriosa deve essere quindi monitorata più frequentemente del normale.

### Digossina

In pazienti sottoposti a trattamento cronico con  $\beta$ -metildigossina, la contemporanea somministrazione di 20 mg di lercanidipina non ha evidenziato alcuna interazione farmacocinetica. Volontari sani trattati con digossina, dopo somministrazione di 20 mg di lercanidipina, hanno mostrato un incremento medio di  $C_{max}$  della digossina del 33%, mentre l'AUC e la clearance renale non sono state significativamente modificate. I pazienti trattati contemporaneamente con digossina devono essere attentamente monitorati per individuare eventuali segni di tossicità da digossina.

### Midazolam

In volontari anziani, la contemporanea somministrazione di midazolam 20 mg per via orale, ha aumentato l'assorbimento di lercanidipina (di circa il 40%) e ne ha diminuito la velocità di assorbimento ( $t_{max}$  ritardato da 1,75 a 3 ore). Non sono state osservate variazioni nelle concentrazioni di midazolam.

### Metoprololo

Quando lercanidipina è stata contemporaneamente somministrata con metoprololo - un  $\beta$ -bloccante eliminato principalmente dal fegato - la biodisponibilità del metoprololo è rimasta invariata, mentre

la biodisponibilità di lercanidipina è stata ridotta del 50%. Questo effetto potrebbe essere dovuto alla riduzione del flusso sanguigno epatico causato dai  $\beta$ -bloccanti e pertanto potrebbe verificarsi anche con altri farmaci di questa classe. Ciononostante, la lercanidipina può essere usata in modo sicuro contemporaneamente ai bloccanti dei recettori  $\beta$ -adrenergici.

#### Cimetidina

La contemporanea somministrazione di cimetidina, 800 mg al giorno, non causa modifiche significative nei livelli plasmatici di lercanidipina, ma con dosi superiori è richiesta cautela in quanto la biodisponibilità di lercanidipina potrebbe aumentare e, di conseguenza, anche il suo effetto ipotensivo.

#### Fluoxetina

Uno studio di interazione con fluoxetina (un inibitore di CYP2D6 e CYP3A4), condotto su volontari sani dell'età di  $65 \pm 7$  anni (media  $\pm$  d.s.), non ha evidenziato alcuna variazione clinicamente rilevante della farmacocinetica di lercanidipina.

#### Simvastatina

Durante la contemporanea e ripetuta somministrazione di una dose da 20 mg di lercanidipina con 40 mg di simvastatina, la AUC di lercanidipina non ha riportato variazioni significative, mentre la AUC di simvastatina è aumentata del 56% e quella del suo principale metabolita attivo, il  $\beta$ -idrossiacido, del 28%. È improbabile che tali variazioni abbiano rilevanza clinica. Non è prevista alcuna interazione in caso di somministrazione di lercanidipina al mattino e di simvastatina alla sera, come indicato per questo farmaco.

#### Warfarin

La contemporanea somministrazione di 20 mg di lercanidipina a volontari sani a digiuno non ha alterato la farmacocinetica di warfarin.

#### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solamente negli adulti.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

##### *Enalapril*

L'uso di ACE-inibitori (enalapril) va evitato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di ACE-inibitori (enalapril) è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Non sono disponibili evidenze epidemiologiche conclusive relative al rischio di teratogenicità, a seguito dell'esposizione agli ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza; tuttavia, non è possibile escludere un lieve aumento del rischio. A meno che il proseguimento della terapia di ACE-inibitori non sia considerato essenziale, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono passare ad un trattamento antiipertensivo alternativo che abbia un profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando la gravidanza viene diagnosticata, il trattamento con ACE-inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se necessario, deve essere iniziata una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione alla terapia con ACE-inibitori durante il secondo e il terzo trimestre induce, nell'essere umano, fetotossicità (diminuzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo dell'ossificazione cranica) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3). Si sono verificati casi di oligoidramnios materna, che presumibilmente indica una ridotta funzionalità renale fetale e che può indurre contratture degli arti, deformazioni cranio-facciali e sviluppo di ipoplasia polmonare. Qualora si sia verificata un'esposizione agli ACE-inibitori dopo il secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I bambini le cui madri hanno assunto ACE-inibitori devono essere strettamente monitorati per verificare l'insorgenza di ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Lercanidipina*

Studi condotti su animali con lercanidipina non hanno mostrato effetti teratogeni, che invece sono stati osservati con l'uso di altri composti diidropiridinici.

Non sono disponibili dati clinici relativi all'esposizione a lercanidipina in gravidanza, pertanto va evitato l'uso in gravidanza o in donne in età fertile a meno che non vengano attuate efficaci misure contraccettive.

#### *Enalapril e lercanidipina in associazione*

Non vi sono dati, o sono limitati, relativi all'uso dell'associazione enalapril maleato/lercanidipina cloridrato in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali relativi alla tossicità riproduttiva sono insufficienti (vedere paragrafo 5.3).

L'uso di Enalapril e Lercanidipina Teva è controindicato nel secondo e terzo trimestre di gravidanza. Va evitato durante il primo trimestre di gravidanza ed in donne in età fertile che non utilizzano alcuna contraccezione.

### Allattamento

#### *Enalapril*

Dati limitati di farmacocinetica evidenziano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). Sebbene queste concentrazioni sembrino essere clinicamente irrilevanti, l'uso di enalapril durante l'allattamento va evitato per i neonati pretermine e nelle prime settimane dopo il parto, a causa del rischio ipotetico di effetti cardiovascolari e renali e perché non vi è sufficiente esperienza clinica. Nei neonati più grandi, l'uso di enalapril nelle madri che allattano può essere preso in considerazione, se ritenuto necessario per la madre, e il bambino deve essere seguito per la possibile comparsa di effetti avversi.

#### *Lercanidipina*

L'escrezione di lercanidipina nel latte umano non è nota.

#### *Associazione enalapril e lercanidipina*

Di conseguenza, Enalapril e Lercanidipina Teva non deve essere usato durante l'allattamento.

### Fertilità

In alcuni pazienti trattati con calcio-antagonisti sono state osservate variazioni biochimiche reversibili nella testa degli spermatozoi, che possono pregiudicare la fecondazione. Nei casi in cui fecondazioni in vitro ripetute non abbiano successo, e in mancanza di altre spiegazioni, è possibile attribuirne la causa ai calcio-antagonisti.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Enalapril e Lercanidipina Teva altera moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Comunque, è consigliabile cautela in quanto possono manifestarsi capogiri, astenia, affaticamento e, in casi rari, sonnolenza (vedere paragrafo 4.8).

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di enalapril/lercanidipina è stata valutata in cinque studi clinici controllati condotti in doppio-cieco e in due studi a lungo termine condotti in aperto. In totale, 1.141 pazienti hanno ricevuto enalapril/lercanidipina ad una dose di 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg e 20 mg/20 mg. Gli effetti indesiderati osservati con la terapia combinata sono simili a quelli già osservati a seguito della singola somministrazione di uno o dell'altro componente. Le reazioni avverse più comunemente riportate durante il trattamento con enalapril/lercanidipina sono state: tosse (4,03%), capogiro (1,67%) e cefalea (1,67%).

### Sintesi tabellare delle reazioni avverse

Nella tabella sottostante, le reazioni avverse riportate negli studi clinici condotti con somministrazione di enalapril/lercanidipina 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg e 20 mg/20 mg e per le quali



sia stata stabilita una ragionevole relazione causale vengono elencate in base alla Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA ed alla frequenza: molto comune (>1/10), comune (>1/100, <1/10), non comune (>1/1000, <1/100), raro (>1/10.000, <1/1.000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Non comune:	Trombocitopenia
Raro:	Emoglobina ridotta
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Raro:	Ipersensibilità
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Non comune:	Iperkaliemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Non comune:	Ansia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune:	Capogiro, cefalea
Non comune:	Capogiro posturale
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Non comune:	Vertigine
Raro:	Tinnito
<b>Patologie cardiache</b>	
Non comune:	Tachicardia, palpitazioni
<b>Patologie vascolari</b>	
Non comune:	Rossore, ipotensione
Raro:	Collasso circolatorio
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Comune:	Tosse
Raro:	Gola secca, dolore orofaringeo
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Non comune:	Dolore addominale, stipsi, nausea
Raro:	Dispepsia, edema delle labbra, disturbo della lingua, diarrea, bocca
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Non comune:	ALT aumentata, AST aumentata
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non comune:	Eritema
Raro:	Angioedema, tumefazione del viso, dermatite, eruzione cutanea,
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Non comune:	Artralgia
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non comune:	Pollachiuria
Raro:	Nicturia, poliuria
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
Raro:	Disfunzione erettile
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Non comune:	Astenia, stanchezza, sensazione di caldo, edema periferico

*Gli effetti indesiderati che si sono manifestati in un solo paziente sono riportati sotto la frequenza rara.*

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

L'incidenza delle reazioni avverse frequentemente osservate con enalapril e lercanidipina in monoterapia, selezionate dall'elenco soprastante, è mostrata nella tabella seguente, in base a quanto riportato in uno studio clinico fattoriale, randomizzato, in doppio cieco:

	Placebo (n = 113)	E20 (n=111)	L20 (n=113)	E20/L20 (n=116)
Soggetto con una qualsiasi ADR	5,3%	10,8%	8,8%	8,6%
Tosse	1,8%	3,6%	-	1,7%
Capogiri	-	1,8%	-	0,9%
Cefalea	0,9%	0,9%	1,8%	0,9%
Edema periferico	0,9%	-	1,8%	-
Tachicardia	-	1,8%	3,5%	0,9%
Palpitazioni	-	0,9%	0,9%	-
Rossore	-	-	1,8%	0,9%

Eruzione cutanea	-	0,9%	0,9%	-
Stanchezza	-	-	-	0,9%

### Informazioni aggiuntive sui singoli componenti.

Gli effetti indesiderati osservati con uno solo dei componenti (enalapril o lercanidipina) possono potenzialmente essere effetti indesiderati anche per l'associazione enalapril/lercanidipina, anche se non sono stati osservati negli studi clinici o durante il periodo successivo alla commercializzazione.

#### Enalapril da solo

Gli effetti indesiderati riportati per enalapril sono:

##### *Patologie del sistema emolinfopoietico:*

Non comune: anemia (comprese le forme aplastiche ed emolitiche)

Raro: neutropenia, emoglobina ridotta, ematocrito ridotto, trombocitopenia, agranulocitosi, depressione midollare, pancitopenia, linfadenopatia, malattie autoimmuni

##### *Patologie endocrine:*

Non nota: secrezione inappropriata di ormone antidiuretico (SIADH).

##### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione:*

Non comune: ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)

##### *Patologie del sistema nervoso e disturbi psichiatrici:*

Comune: cefalea, depressione

Non comune: confusione, sonnolenza, insonnia, nervosismo, parestesia, vertigine

Raro: sogni anormali, disturbi del sonno

##### *Patologie dell'occhio:*

Molto comune: visione annebbiata

##### *Patologie cardiache e vascolari:*

Molto comune: capogiro

Comune: ipotensione (inclusa l'ipotensione ortostatica), sincope, dolore toracico, disturbi del ritmo cardiaco, angina pectoris, tachicardia

Non comune: ipotensione ortostatica, palpitazioni, infarto miocardico o accidente cerebrovascolare\*, possibilmente secondario a seguito di eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)

Raro: fenomeno di Raynaud

\* Negli studi clinici, i tassi di incidenza sono risultati comparabili a quelli osservati nei gruppi trattati con placebo e con controllo attivo.

##### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:*

Molto comune: tosse

Comune: dispnea

Non comune: rinorrea, dolore alla gola e raucedine, broncospasmo/asma

Raro: infiltrazione polmonare, rinite, alveolite allergica/polmonite eosinofila

##### *Patologie gastrointestinali:*

Molto comune: nausea

Comune: diarrea, dolore addominale, alterazione del gusto

Non comune: ileo, pancreatite, vomito, dispepsia, stipsi, anoressia, irritazione gastrica, bocca secca, ulcera peptica

Raro: stomatite/ulcerazioni aftose, glossite

Molto raro: angioedema intestinale

##### *Patologie epatobiliari:*

Raro: insufficienza epatica, epatite – sia epatocellulare che colestatica, epatite inclusa necrosi epatica, colestasi (incluso ittero)

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*

Comune: eruzione cutanea, ipersensibilità/edema angioneurotico: sono stati osservati casi di edema angioneurotico a viso, estremità, labbra, lingua, glottide e/o laringe (vedere paragrafo 4.4)

Non comune: sudorazione, prurito, orticaria, alopecia

Raro: eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, necrolisi tossica epidermica, pemfigo, eritroderma

È stato osservato un complesso sintomatologico che può includere alcune o tutte le seguenti condizioni: febbre, sierosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, positività per gli anticorpi antinucleo (ANA), VES elevata, eosinofilia e leucocitosi. Possono comparire eruzione cutanea, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

*Patologie renali e urinarie:*

Non comune: disfunzione renale, insufficienza renale, proteinuria

Raro: oliguria

*Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:*

Non comune: disfunzione erettile

Raro: ginecomastia

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:*

Molto comune: astenia

Comune: affaticamento

Non comune: crampi muscolari, rossore, tinnitus, malessere, febbre

*Esami diagnostici:*

Comune: iperpotassiemia, aumento della creatininemia

Non comune: aumento dell'urea nel sangue, iponatremia

Raro: enzimi epatici aumentati, bilirubinemia sierica aumentata.

*Lercanidipina da sola*

Le reazioni avverse al farmaco più comunemente osservate in studi clinici controllati comprendono: cefalea, capogiro, edema periferico, tachicardia, palpitazioni e rossore, ognuna delle quali si è manifestata in meno dell'1% dei pazienti.

*Disturbi del sistema immunitario*

Molto raro: ipersensibilità

*Disturbi psichiatrici*

Raro: sonnolenza

*Patologie del sistema nervoso*

Non comune: cefalea, capogiro

*Patologie cardiache*

Non comune: tachicardia, palpitazioni

Raro: angina pectoris

*Patologie vascolari*

Non comune: rossore

Molto raro: sincope

*Patologie gastrointestinali*

Raro: nausea, dispepsia, diarrea, dolore addominale, vomito

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Raro: eruzione cutanea

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Raro: mialgia

*Patologie renali e urinarie*

Raro: poliuria

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Non comune: edema periferico

Raro: astenia, stanchezza

Sulla base delle segnalazioni spontanee effettuate nel corso dell'esperienza successiva alla commercializzazione, le seguenti reazioni avverse sono state osservate molto raramente (< 1/10.000): ipertrofia gengivale, transaminasi sieriche aumentate e reversibili, ipotensione, pollachiuria e dolore toracico.

Alcune diidropiridine possono raramente causare dolore precordiale localizzato o angina pectoris. Molto raramente, in pazienti con angina pectoris pre-esistente potrebbe manifestarsi un aumento di frequenza, durata o gravità di questi attacchi. Possono verificarsi casi isolati di infarto miocardico. Non risultano effetti negativi di lercanidipina sulla glicemia o sui livelli sierici dei lipidi.

#### Segnalazione degli effetti indesiderati

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo:

[www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Nell'esperienza successiva alla commercializzazione, con la somministrazione di enalapril/lercanidipina a dosi da 100 fino a 1.000 mg ciascuna sono stati riportati alcuni casi di sovradosaggio intenzionale che hanno richiesto l'ospedalizzazione. I sintomi riferiti (diminuita pressione sistolica, bradicardia, irrequietezza, sonnolenza e dolore al fianco) potrebbero essere anche stati causati dalla contemporanea somministrazione di alte dosi di altri farmaci (ad es.  $\beta$ -bloccanti).

#### Sintomi di sovradosaggio con enalapril e lercanidipina assunti separatamente:

I sintomi più importanti di sovradosaggio riportati con enalapril fino ad oggi consistono in una marcata ipotensione (che inizia circa sei ore dopo l'ingestione delle compresse), in concomitanza ad un contemporaneo blocco del sistema renina-angiotensina e stupore. I sintomi associati a sovradosaggio da ACE-inibitori possono includere shock circolatorio, alterazioni elettrolitiche, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiri, ansia e tosse. Dopo ingestione di 300 mg e 440 mg di enalapril, sono stati riportati livelli sierici di enalaprilato rispettivamente 100 e 200 volte più elevati di quelli osservati normalmente in seguito all'uso di dosi terapeutiche.

Come con altre diidropiridine, il sovradosaggio di lercanidipina potrebbe causare eccessiva vasodilatazione periferica con marcata ipotensione e tachicardia riflessa.

#### Trattamento dei casi di sovradosaggio da enalapril e lercanidipina assunti separatamente:

Il trattamento raccomandato per il sovradosaggio da enalapril è l'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. In presenza di ipotensione, il paziente deve essere posizionato in posizione anti-shock. Se disponibile, si può anche prendere in considerazione il trattamento infusionale con angiotensina II e/o catecolamine per via endovenosa. Se l'ingestione delle compresse è recente, si devono adottare misure per eliminare l'enalapril maleato (ad es. vomito, lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti o sodio solfato). Enalaprilato può essere rimosso dal sistema circolatorio attraverso emodialisi (vedere paragrafo 4.4). L'applicazione di pacemaker è indicata in caso di bradicardia resistente alla terapia. Monitorare continuamente i parametri vitali, gli elettroliti sierici e la creatinina.

Con lercanidipina, in caso di grave ipotensione, bradicardia e incoscienza, il supporto cardiovascolare può essere d'aiuto, con atropina somministrata per via endovenosa al fine di contrastare la bradicardia.

Considerata la prolungata azione farmacologica di lercanidipina, lo stato cardiovascolare dei pazienti che hanno assunto un sovradosaggio deve essere monitorato per almeno 24 ore. Non vi sono informazioni sull'utilità della dialisi. Poiché il farmaco è altamente lipofilo, è molto improbabile che i livelli plasmatici siano indicativi della durata della fase di rischio. La dialisi potrebbe non essere efficace.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori calcio-antagonisti: enalapril e lercanidipina  
codice ATC: C09BB02

Enalapril e Lercanidipina Teva è un'associazione fissa di un ACE-inibitore (enalapril) ed un calcio-antagonista (lercanidipina), due farmaci antiipertensivi con meccanismi d'azione complementari nel controllo della pressione sanguigna in pazienti con ipertensione essenziale.

#### Enalapril

Enalapril maleato è il sale maleato di enalapril, un derivato di due aminoacidi, L-alanina e L-prolina. L'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) è una peptidil-dipeptidasi che catalizza la conversione dell'angiotensina I nella sostanza ad azione vasocostrittrice angiotensina II. Dopo l'assorbimento, enalapril viene idrolizzato ad enalaprilato, che inibisce l'ACE. L'inibizione dell'ACE dà luogo ad una diminuzione dei livelli plasmatici di angiotensina II, con un aumento dell'attività di renina plasmatica (dovuto alla rimozione del feedback negativo sul rilascio della renina) ed una diminuzione della secrezione di aldosterone.

Poiché l'ACE è identico all'enzima chininasi II, enalapril può anche inibire la degradazione di bradichinina, un potente peptide vasodilatatore. Tuttavia, il ruolo di questo meccanismo nell'ambito degli effetti terapeutici di enalapril non è ancora noto.

Sebbene il meccanismo attraverso cui enalapril riduce la pressione arteriosa venga primariamente attribuito alla soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, enalapril produce effetti antiipertensivi anche in pazienti con ridotti livelli di renina.

La somministrazione di enalapril a pazienti ipertesi produce una riduzione della pressione arteriosa, sia in posizione supina che eretta, senza un significativo aumento della frequenza cardiaca.

L'ipotensione posturale ortostatica sintomatica non è frequente. In alcuni pazienti, prima di ottenere un controllo ottimale della pressione arteriosa possono essere necessarie alcune settimane di trattamento. La brusca interruzione di enalapril non è stata associata al rapido aumento della pressione arteriosa.

L'efficacia dell'attività ACE-inibitoria inizia normalmente dalle 2 alle 4 ore dopo somministrazione orale di una singola dose di enalapril. L'inizio dell'azione antiipertensiva si osserva di solito dopo un'ora e la massima attività di riduzione della pressione arteriosa viene raggiunta entro 4 - 6 ore dalla somministrazione. La durata dell'effetto dipende dalla dose, ed alle dosi raccomandate gli effetti emodinamici ed antiipertensivi persistono per almeno 24 ore.

Da studi emodinamici condotti su pazienti con ipertensione essenziale, è emerso che la riduzione della pressione arteriosa è associata ad una riduzione delle resistenze arteriose periferiche, con un aumento della gittata cardiaca e nessuna o minime variazioni, della frequenza cardiaca. Dopo la somministrazione di enalapril si è verificato un aumento del flusso ematico renale, mentre la velocità di filtrazione glomerulare è rimasta invariata. Non sono comparsi segni di ritenzione idrica o sodica.

Comunque, nei pazienti che, prima del trattamento, avevano una ridotta velocità di filtrazione glomerulare tale velocità è generalmente aumentata.

Negli studi clinici a breve termine condotti su pazienti diabetici e non diabetici, con patologie renali, dopo la somministrazione di enalapril, sono state osservate diminuzioni dell'albuminuria e dell'escrezione urinaria di IgG.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoingTelmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VANEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è uno studio condotto su pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato ad una evidenza di danno d'organo. VANEPHRON-D è uno studio condotto su pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

I risultati di tali studi non hanno evidenziato alcun effetto benefico significativo sul rene e/o sul sistema cardiovascolare e sulla mortalità, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione, se comparati con la monoterapia. Questi risultati sono rilevanti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II, in pazienti con diabete mellito tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo trattato con aliskiren, rispetto al gruppo trattato con placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati osservati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

### Lercanidipina

Lercanidipina è un calcio-antagonista del gruppo delle diidropiridine e inibisce l'afflusso transmembrana di calcio nel muscolo cardiaco e nel muscolo liscio. Il meccanismo dell'azione antiipertensiva è basato su un effetto rilassante diretto sul muscolo cardiaco e su quello liscio, abbassando così la resistenza periferica totale.

Nonostante la sua breve emivita plasmatica, la lercanidipina è dotata di un'attività antiipertensiva prolungata grazie al suo alto coefficiente di ripartizione nella membrana, ed è priva di effetti inotropi negativi per la sua elevata selettività vascolare.

Dal momento che la vasodilatazione prodotta da lercanidipina ha una insorgenza graduale, solamente nei pazienti ipertesi è stata raramente osservata ipotensione acuta con tachicardia riflessa.

Come per altre 1,4-diidropiridine asimmetriche, l'attività antiipertensiva di lercanidipina è dovuta principalmente al suo (S)-enantiomero.

### Enalapril/Lercanidipina

La combinazione di queste due sostanze ha un effetto antiipertensivo additivo che riduce maggiormente la pressione arteriosa rispetto all'uso dei singoli componenti.

- Associazione enalapril/lercanidipina 10 mg/10 mg

In uno studio pivotal di fase III, con disegno "add on" in doppio cieco, condotto su 342 pazienti che non rispondevano alla terapia con lercanidipina 10 mg (pressione arteriosa diastolica (PAD) in posizione supina pari a 95-114 mmHg e pressione arteriosa sistolica (PAS) in posizione supina pari a 140-189 mmHg), dopo 12 settimane di trattamento in doppio cieco la riduzione della pressione arteriosa sistolica con la combinazione enalapril 10 mg / lercanidipina 10 mg è stata superiore di 5,4 mmHg rispetto alla monoterapia con lercanidipina 10 mg (-7,7 mmHg vs. -2,3 mmHg,  $p < 0.001$ ).

Anche la riduzione della PAD era maggiore di 2,8 mmHg con la combinazione rispetto alla monoterapia (-7,1 mmHg vs -4,3 mmHg,  $p < 0.001$ ). La percentuale di pazienti che ha risposto al trattamento è risultata significativamente più alta con la terapia di combinazione rispetto alla monoterapia: 41 % vs 24% ( $p < 0.001$ ) per la PAS e 35% vs 24% ( $p = 0.032$ ) per la PAD. Una significativamente più alta percentuale di pazienti in trattamento combinato ha ottenuto una normalizzazione della PAS (39 % vs 22 %,  $p < 0.001$ ) e della PAD (29 % vs 19 %,  $p = 0.023$ ), rispetto ai pazienti in monoterapia. Nella fase del follow-up a lungo termine in aperto di questo studio, era consentita una titolazione di enalapril 20 mg / lercanidipina 10 mg nel caso in cui la pressione arteriosa fosse rimasta  $> 140/90$  mmHg: la titolazione è stata effettuata in 133 pazienti su 221 e la PAD è stata normalizzata dopo titolazione in 1/3 dei casi.

- **Associazione enalapril/lercanidipina 20 mg/10 mg**

In uno studio pivotal di fase III, con disegno “add on” in doppio cieco, condotto su 327 pazienti che non rispondevano alla terapia con enalapril 20 mg (pressione arteriosa diastolica (PAD) in posizione supina pari a 95-114 mmHg e pressione arteriosa sistolica (PAS) in posizione supina pari a 140-189 mmHg), i pazienti trattati con enalapril 20 mg/lercanidipina 10 mg hanno ottenuto una riduzione della pressione arteriosa significativamente superiore rispetto a quella osservata nei pazienti trattati con monoterapia, sia per la PAS di valle (-9,8 vs -6,7 mmHg  $p=0,013$ ), che per la PAD di valle (9,2 vs -7,5 mmHg  $p=0,015$ ). La percentuale di pazienti che ha risposto al trattamento con la terapia di associazione non è risultata significativamente superiore con la terapia combinata, rispetto alla monoterapia, sia per la PAD (53% vs 43%  $p=0.076$ ), che per la PAS (41% vs 33%  $p=0.116$ ), così come non è risultata superiore in misura non statisticamente significativa, la percentuale di pazienti in terapia di associazione con pressione normalizzata per la PAD (48% vs 37%  $p=0.055$ ) e per la PAS (33% vs 28%  $p=0.325$ ), quando comparati con i pazienti trattati con la monoterapia.

- **Associazione enalapril/lercanidipina 20 mg/20 mg**

In un studio clinico con disegno fattoriale, in doppio cieco, randomizzato con controllo attivo e placebo, condotto su 1.039 pazienti con ipertensione moderata (definita come pressione diastolica in posizione supina (PAD) misurata nello studio medico pari a 100-109 mmHg, pressione sistolica in posizione supina (PAS)  $< 180$  mmHg e PAD misurata a domicilio  $\geq 85$  mmHg), i pazienti in trattamento con enalapril 20mg/lercanidipina 20 mg avevano riduzioni di PAS e PAD, significativamente maggiori, sia quando misurata a domicilio che nello studio medico, rispetto al placebo ( $p < 0,001$ ). Differenze clinicamente rilevanti nella variazione di PAD, misurata nello studio medico, rispetto al basale, sono state osservate fra la terapia di combinazione 20mg/20mg (-15,2 mmHg,  $n = 113$ ), quando comparate con solo enalapril 20mg (-11,3 mmHg,  $P = 0.004$ ,  $n = 113$ ) o con solo lercanidipina 20mg (-13,0 mmHg,  $P = 0,092$ ,  $n = 113$ ). Allo stesso modo, differenze clinicamente rilevanti sono state osservate nella variazione del valore basale della PAS misurata nello studio medico tra la terapia di combinazione 20mg/20mg (-19,2 mmHg), rispetto alla sola lercanidipina 20 mg (-13,0 mmHg,  $P = 0.002$ ) o al solo enalapril 20mg (-15,3 mmHg,  $P = 0,055$ ). Differenze clinicamente rilevanti sono state anche osservate per PAS e PAD domiciliari. Un significativo aumento delle percentuali dei pazienti che rispondevano alla terapia è stato osservato per la PAD (75%) e la PAS (71 %) per i pazienti in trattamento con la terapia di combinazione 20mg/20mg, rispetto al placebo ( $P < 0,001$ ) e ad entrambe le monoterapie ( $P < 0,01$ ). La normalizzazione della pressione sanguigna è stata raggiunta da una più alta percentuale di pazienti trattati con la terapia di associazione 20 mg/20 mg (42%) rispetto al placebo (22%).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche durante la contemporanea somministrazione di enalapril e lercanidipina.

### Farmacocinetica di enalapril

#### Assorbimento

Enalapril per via orale è assorbito rapidamente, ed il picco di concentrazione sierica viene raggiunto entro un'ora dalla somministrazione. Sulla base della quantità escreta con le urine, la percentuale di assorbimento di enalapril da enalapril maleato orale, è approssimativamente del 60%. L'assorbimento di enalapril orale non viene influenzato dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale.

### Distribuzione

Dopo l'assorbimento, enalapril orale viene rapidamente e ampiamente idrolizzato ad enalaprilato, un potente inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Il picco di concentrazione sierica di enalaprilato si ha 4 ore dopo una dose orale di enalapril maleato. L'emivita effettiva di accumulo di enalaprilato, a seguito di dosi multiple di enalapril orale è 11 ore. In pazienti con funzionalità renale normale, le concentrazioni plasmatiche di enalaprilato allo stato stazionario sono state raggiunte dopo 4 giorni di trattamento.

Nell'intervallo di concentrazioni rilevanti dal punto di vista terapeutico, il legame di enalaprilato alle proteine plasmatiche umane non supera il 60%.

### Biotrasformazione

Oltre alla conversione in enalaprilato, non vi sono evidenze di un significativo metabolismo di enalapril.

### Eliminazione

L'eliminazione di enalaprilato avviene principalmente per via renale. I principali componenti ritrovati nelle urine sono enalaprilato, che rappresenta il 40% della dose, ed enalapril immodificato (circa il 20%).

### Danno renale

L'esposizione a enalapril ed a enalaprilato aumenta nei pazienti affetti da insufficienza renale. Nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina 40-60 ml/min), l'AUC allo stato stazionario di enalaprilato è approssimativamente due volte maggiore rispetto a quella di pazienti con normale funzionalità renale dopo la somministrazione di 5 mg una volta al giorno. In presenza di grave danno renale (clearance della creatinina  $\leq$  30 ml/min), l'AUC è aumentata di circa 8 volte. A questi livelli di insufficienza renale, l'emivita effettiva di enalaprilato dopo dosi multiple di enalapril maleato viene prolungata, ed aumenta il tempo di raggiungimento dello stato stazionario (vedere paragrafo 4.2).

Enalaprilato può essere rimosso dal circolo ematico generale mediante emodialisi. La clearance di dialisi è di 62 ml/min.

### Allattamento

Dopo una singola dose orale di 20 mg, somministrata a cinque donne dopo il parto, il picco plasmatico medio di enalapril nel latte era 1,7  $\mu$ g/l (intervallo da 0,54 a 5,9  $\mu$ g/l), tra le 4 e le 6 ore dopo la somministrazione. Il picco medio di enalaprilato è stato di 1,7  $\mu$ g/L (range compreso tra 1,2 e 2,3  $\mu$ g/L); i picchi si sono verificati in momenti diversi durante le 24 ore. Utilizzando i dati dei livelli di picco nel latte, l'assunzione massima stimata di un neonato allattato esclusivamente al seno sarebbe pari a circa lo 0,16% della dose materna aggiustata per il peso. In una donna che ha assunto enalapril alla dose di 10 mg al giorno per via orale da 11 mesi, è stato osservato un picco plasmatico di enalapril nel latte di 2  $\mu$ g/l 4 ore dopo la somministrazione e un picco plasmatico di enalaprilato di 0,75  $\mu$ g/l circa 9 ore dopo la somministrazione. Le quantità totali di enalapril ed enalaprilato rilevate nel latte durante le 24 ore sono state rispettivamente pari a 1,44  $\mu$ g/l e 0,63  $\mu$ g/l. Dopo 4 ore dalla somministrazione di una singola dose da 5 mg di enalapril in una madre e 10 mg in due madri, i livelli di enalaprilato nel latte non erano rilevabili (<0,2  $\mu$ g/l); i livelli di enalapril non sono stati determinati.

## Farmacocinetica di lercanidipina

### Assorbimento

Lercanidipina viene completamente assorbita dopo somministrazione orale, e il picco plasmatico si raggiunge dopo circa 1,5 - 3 ore.

I due enantiomeri di lercanidipina mostrano un profilo dei livelli plasmatici simile: il tempo necessario per ottenere la massima concentrazione plasmatica è identico e la concentrazione massima plasmatica e l'AUC sono, in media, 1,2 volte più elevate per (S)-l'enantiomero. L'emivita di



eliminazione dei due enantiomeri è essenzialmente la stessa. Non è stata osservata *in vivo* interconversione degli enantiomeri.

A causa dell'elevato metabolismo di primo passaggio, la biodisponibilità assoluta di lercanidipina somministrata per via orale a pazienti a stomaco pieno è di circa il 10%. Comunque, in volontari sani a digiuno, la biodisponibilità in seguito ad ingestione si riduce ad 1/3.

La disponibilità orale di lercanidipina aumenta di 4 volte quando assunta fino a 2 ore dopo un pasto ad elevato contenuto di grassi. Pertanto, il farmaco va assunto prima dei pasti.

#### Distribuzione

La distribuzione dal plasma ai tessuti e agli organi è rapida ed ampia.

Il grado di legame di lercanidipina alle proteine plasmatiche supera il 98%. Nei pazienti affetti da gravi disfunzioni renali o epatiche, i livelli plasmatici delle proteine sono ridotti e la frazione libera del farmaco potrebbe aumentare.

#### Biotrasformazione

Lercanidipina viene estesamente metabolizzata dal CYP3A4; non si ritrova farmaco immodificato nelle urine o nelle feci. Esso viene principalmente convertito in metaboliti inattivi e circa il 50% della dose viene eliminata con le urine.

In esperimenti *in vitro* condotti su microsomi di fegato umano, è stato dimostrato che la lercanidipina esercita una modesta inibizione dei due enzimi CYP3A4 e CYP2D6, a concentrazioni 160 e 40 volte più elevate rispetto al picco di concentrazione plasmatica raggiunto dopo somministrazione di una dose di 20 mg.

Inoltre, studi di interazione nell'uomo hanno mostrato che lercanidipina non modifica i livelli plasmatici del midazolam, un tipico substrato del CYP3A4, o di metoprololo, un tipico substrato del CYP2D6. Per tale motivo, alle dosi terapeutiche non si prevede che lercanidipina inibisca la biotrasformazione di farmaci metabolizzati da CYP3A4 o CYP2D6.

#### Eliminazione

L'eliminazione avviene essenzialmente mediante biotrasformazione.

È stata calcolata un'emivita di eliminazione terminale media di 8-10 ore e, a causa dell'elevato legame alle membrane lipidiche, l'attività terapeutica ha una durata di 24 ore. Non è stato riscontrato accumulo dopo somministrazioni ripetute.

#### Linearità/Non linearità

La somministrazione orale di lercanidipina porta a livelli plasmatici che non sono direttamente proporzionali alla dose (cinetica non lineare). Dopo 10, 20 o 40 mg, è stato osservato un picco di concentrazioni plasmatiche, nel rapporto di 1:3:8 e aree sotto le curve concentrazione plasmatica-tempo, nel rapporto di 1:4:18, il che indica una progressiva saturazione del metabolismo di primo passaggio. Conseguentemente, la disponibilità aumenta con l'aumento della dose.

#### Informazioni aggiuntive su popolazioni speciali

Nei pazienti anziani e nei pazienti affetti da disfunzione renale da lieve a moderata, o da compromissione epatica da lieve a moderata, è stato osservato che il comportamento farmacocinetico di lercanidipina si è rivelato simile a quello osservato nella popolazione generale dei pazienti. Pazienti affetti da grave disfunzione renale o pazienti dializzati hanno mostrato livelli più elevati del farmaco (circa 70%). In pazienti con compromissione epatica da moderata a grave, è probabile che si verifichi un aumento della biodisponibilità sistemica di lercanidipina, in quanto il farmaco viene di norma ampiamente metabolizzato nel fegato.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Associazione enalapril: lercanidipina

La potenziale tossicità dell'associazione fissa enalapril e lercanidipina è stata studiata nei ratti dopo somministrazione orale per 3 mesi e in due test di genotossicità. L'associazione non ha modificato il profilo tossicologico dei singoli componenti.

Per i due componenti, enalapril e lercanidipina, considerati individualmente, sono disponibili i seguenti dati.

#### Enalapril

I dati non clinici, basati su studi convenzionali relativi a sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno, non hanno mostrato alcun rischio particolare per l'uomo.

Studi di tossicità riproduttiva suggeriscono che enalapril non ha effetti sulla fertilità e sulle funzioni riproduttive nei ratti e non è teratogeno. Uno studio condotto su femmine di ratti, cui sono state somministrate dosi prima dell'accoppiamento e durante la gestazione, ha mostrato una maggiore mortalità dei piccoli ratti durante l'allattamento. Il composto attraversa la placenta e viene escreto nel latte. Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina hanno mostrato di indurre effetti avversi sulla fase finale dello sviluppo fetale, con conseguente morte del feto ed effetti congeniti, in particolare a carico del cranio. Sono stati inoltre riportati casi di fetotossicità, ritardo della crescita intrauterina e pervietà del dotto arterioso. Queste anomalie dello sviluppo vengono attribuite in parte ad un'azione diretta degli ACE-inibitori sul sistema renina-angiotensina del feto ed in parte all'ischemia dovuta a ipotensione materna, nonché a diminuzioni del flusso sanguigno fetoplacentare ed al passaggio di ossigeno/sostanze nutritive al feto.

#### Lercanidipina

I dati non clinici, basati su studi convenzionali relativi a sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva non hanno mostrato alcun rischio particolare per l'uomo.

Gli effetti importanti osservati negli studi a lungo termine su ratti e cani sono stati correlati, direttamente o indirettamente, agli effetti noti di calcio-antagonisti, somministrati a dosi elevate, che riflettono principalmente un'esagerata attività farmacodinamica.

Il trattamento con lercanidipina non ha prodotto effetti sulla fertilità o sulle prestazioni riproduttive generali nei ratti, ma a dosi elevate ha indotto perdite pre- e post- impianto ed ha ritardato lo sviluppo fetale. Non sono emerse evidenze di effetti teratogenici nei ratti e nei conigli, ma altre diidropiridine hanno mostrato effetti teratogeni negli animali. Quando somministrata a dosi elevate (12 mg/kg/giorno) durante il travaglio, la lercanidipina ha indotto distocia.

La distribuzione di lercanidipina e/o dei suoi metaboliti negli animali gravidi e la loro escrezione nel latte materno non sono state studiate.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo:*

Cellulosa microcristallina  
Sodio bicarbonato  
amido pregelatinizzato (mais)  
Sodio amido glicolato (tipo A)  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

*Film di rivestimento:*

Ipromellosa  
Macrogol 6000  
Talco

Titanio diossido (E171)  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Ferro ossido rosso (E172)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blistri in poliammide-alluminio-PVC/alluminio

Confezioni da 14, 28, 30, 50, 56, 90 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Italia S.r.l  
Piazzale Luigi Cadorna, 4 – 20123 Milano - Italia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

045178151 - "20 mg /20 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PA/AL/PVC/AL  
045178163 - "20 mg /20 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PA/AL/PVC/AL  
045178175 - "20 mg /20 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PA/AL/PVC/AL  
045178187 - "20 mg /20 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PA/AL/PVC/AL  
045178199 - "20 mg /20 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PA/AL/PVC/AL  
045178201 - "20 mg /20 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PA/AL/PVC/AL  
045178213 - "20 mg /20 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PA/AL/PVC/AL

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

Data del rinnovo più recente:

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**