

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lercaprel 10 mg/10 mg compresse rivestite con film.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di enalapril maleato (pari a 7.64 mg di enalapril) e 10 mg di lercanidipina cloridrato (pari a 9.44 mg di lercanidipina).

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa contiene 102.0 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse bianche, circolari, biconvesse di 8,5 mm.

### 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 Lercaprel 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, hanno la possibilità di assumere lercanidipina 20 mg in monoterapia o passare all'associazione fissa Lercaprel 10 mg/10 mg.

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

#### Posologia

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

#### *Anziani:*

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

#### *Pazienti con compromissione renale:*

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

#### *Pazienti con compromissione epatica:*

Lercaprel è controindicato in caso di grave insufficienza epatica. Si raccomanda particolare cautela all'inizio del trattamento in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata.

#### *Popolazione pediatrica:*

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Lercaprel nella popolazione pediatrica per l'indicazione dell'ipertensione.

#### Modo di somministrazione

*Precauzioni che devono essere prese 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**

- Ipersensibilità ad un ACE-inibitore o ad un calcio-antagonista diidropiridinico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- 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).
- Ostruzione all'eiezione ventricolare sinistra.
- Insufficienza cardiaca congestizia non trattata.
- Angina pectoris instabile o infarto miocardico recente (avvenuto da meno di un mese).
- Grave compromissione epatica.
- Grave compromissione renale (GFR < 30 ml/min), compresi pazienti sottoposti a dialisi.
- Trattamento concomitante con:
  - potenti inibitori di CYP3A4 (vedere il paragrafo 4.5)
  - ciclosporina (vedere il paragrafo 4.5)
  - pompelmo o succo di pompelmo (vedere il paragrafo 4.5).
- Uso concomitante con una terapia a base di sacubitril/valsartan. Il trattamento con enalapril non deve essere iniziato prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

L'uso concomitante di Lercaprel con prodotti contenenti aliskiren è controindicato in pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

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

#### Ipotensione sintomatica

L'ipotesione sintomatica è stata raramente osservata in pazienti con ipertensione non complicata. Nei pazienti ipertesi trattati con l'enalapril, è più probabile che l'ipotesione sintomatica si verifichi se il paziente è ipovolemico, ad esempio in caso di terapia con diuretici, limitazione del sale nella dieta, dialisi, diarrea o vomito (vedere il 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 accada nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca più grave, a seguito dell'uso di elevate dosi di diuretici dell'ansa, iponatriemia o insufficienza renale. In questi pazienti, la terapia deve essere iniziata sotto controllo medico ed i pazienti devono essere seguiti attentamente in caso di aggiustamento della dose di enalapril e/o del diuretico. Considerazioni simili si applicano 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 incidente cerebrovascolare.

Qualora dovesse verificarsi 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'espansione della volemia.

In alcuni pazienti affetti da insufficienza cardiaca con pressione arteriosa normale o ridotta, la somministrazione di enalapril può provocare 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 dell'enalapril.

#### Sindromi da disfunzione del nodo del seno

Si raccomanda cautela nell'uso della lercanidipina in pazienti affetti da sindromi da disfunzione del nodo del seno (se non è impiantato un pacemaker).

#### Disfunzione ventricolare sinistra

Sebbene studi controllati di emodinamica non abbiano dimostrato alcuna compromissione della funzione ventricolare, è necessario prestare cautela in pazienti affetti da disfunzione ventricolare sinistra.

#### Ischemia cardiaca

È stato evidenziato che i pazienti affetti da ischemia cardiaca hanno un elevato rischio cardiovascolare durante il trattamento con alcune diidropiridine a breve durata d'azione. Sebbene la 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, questi attacchi possono verificarsi con maggiore frequenza, durata o gravità. Potrebbero essere osservati isolati casi di infarto miocardico (vedere il paragrafo 4.8).

#### Uso in caso di compromissione renale

È richiesta particolare cautela durante la fase iniziale del trattamento con l'enalapril in pazienti con insufficienza renale lieve-moderata. Il monitoraggio di routine di potassio e creatinina nel siero fanno parte della normale pratica medica per questi pazienti.

Insufficienza renale è stata riportata in associazione con enalapril, soprattutto in pazienti affetti da grave disfunzione cardiaca o patologia renale latente, compresa la stenosi dell'arteria renale. Se tempestivamente riconosciuta e adeguatamente trattata, l'insufficienza renale quando associata a una terapia con l'enalapril risulta generalmente reversibile.

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

#### Ipertensione renovascolare

C'è un aumentato rischio di ipotensione e insufficienza renale quando pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria di un solo rene funzionante sono trattati con ACE-inibitori. La perdita della funzione renale può verificarsi solo con lievi alterazioni 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 esiste esperienza clinica riguardo l'uso della lercanidipina o dell'enalapril in pazienti recentemente sottoposti a trapianto di rene. Il trattamento con Lercaprel non è quindi raccomandato.

#### Insufficienza epatica

L'effetto antiipertensivo della lercanidipina può risultare potenziato nei pazienti affetti da insufficienza epatica.

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 stanno ricevendo ACE-inibitori che sviluppano ittero o marcato innalzamento degli enzimi epatici dovrebbero interrompere l'assunzione dell'ACE-inibitore e ricevere assistenza medica adeguata.

#### Dialisi peritoneale

Lercanidipina è stata associata allo sviluppo di un fluido peritoneale torbido in pazienti sottoposti a dialisi peritoneale. La torbidità è dovuta ad una maggiore concentrazione di trigliceridi nel fluido peritoneale. Sebbene il meccanismo sia sconosciuto, la torbidità tende a risolversi subito dopo la sospensione di

lercanidipina. Questa è un'associazione importante da riconoscere poiché il fluido peritoneale torbido può essere confuso con una peritonite infettiva con conseguente ospedalizzazione non necessaria e terapia antibiotica empirica.

#### Neutropenia/agranulocitosi

Neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia sono state riscontrate in pazienti che ricevevano gli ACE-inibitori. Nei pazienti con funzionalità renale normale e senza particolari fattori di rischio, raramente si verifica neutropenia. L'enalapril deve essere usato con estrema cautela nei pazienti affetti da collagenopatie vascolari, in terapia immunosoppressiva, in trattamento con allopurinolo, procainamide o con una combinazione di questi fattori complicanti, particolarmente se vi è una preesistente funzionalità renale compromessa. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato gravi infezioni che alcune volte non hanno risposto a terapia antibiotica intensiva. Se l'enalapril viene usato in tali pazienti, si consiglia il monitoraggio periodico della conta dei globuli bianchi ed i pazienti devono essere informati della necessità di riferire qualsiasi segno di infezione.

#### Ipersensibilità/edema angioneurotico

Sono stati riportati casi di edema angioneurotico del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe in pazienti trattati con gli ACE-inibitori, incluso l'enalapril. Questo può accadere in qualsiasi momento durante la terapia. In questi casi, l'uso dell'enalapril dovrebbe essere interrotto prontamente e dovrebbe essere istituito un appropriato monitoraggio per assicurare la risoluzione dei sintomi prima della dimissione del paziente. Anche in quei casi dove era coinvolto il gonfiore della sola lingua, senza sofferenza respiratoria, i pazienti possono richiedere un'osservazione prolungata poiché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente.

Molto raramente sono riportati eventi fatali dovuti ad angioedema associato con edema laringeo o edema della lingua. È più probabile che provino ostruzione delle vie respiratorie i pazienti con il coinvolgimento della lingua, glottide o laringe, specialmente quelli con storia di chirurgia respiratoria.

Qualora vi sia il coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe che possa provocare l'ostruzione delle vie respiratorie, si dovrebbe somministrare prontamente un'adeguata terapia che può includere somministrazione sottocutanea di adrenalina diluizione 1:1000 (da 0,3 ml a 0,5 ml) e/o adottare tutte le misure necessarie a garantire la pervietà delle vie aeree.

Nei pazienti di colore che ricevono ACE-inibitori è stata riportata 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 essere maggiormente esposti al rischio di angioedema durante la somministrazione di un ACE-inibitore (vedere il paragrafo 4.3).

L'uso concomitante di ACE-inibitori con sacubitril/valsartan è controindicato per via del maggiore rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di enalapril. Il trattamento con enalapril non deve essere iniziato prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di ACE-inibitori con racecadotril, inibitori di mTOR (ad esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptina può causare un maggiore rischio di angioedema (ad esempio gonfiore delle vie aeree o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda cautela quando un paziente che assume già un ACE-inibitore inizia un trattamento con racecadotril, inibitori di mTOR (ad esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptina.

#### Reazioni anafilattoidi durante la desensibilizzazione da imenotteri

Raramente pazienti che ricevono ACE inibitori durante la desensibilizzazione con veleno di imenotteri hanno sperimentato reazioni anafilattoidi pericolose per la vita. Tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente la terapia con l'ACE-inibitore prima di ogni trattamento di desensibilizzazione.

#### Reazioni anafilattoidi durante l'afèresi delle lipoproteine a bassa densità (LDL)

Raramente in pazienti che ricevevano gli ACE-inibitori durante l'afèresi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato hanno sperimentato reazioni anafilattoidi pericolose per la vita. Tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente la terapia con l'ACE-inibitore prima di ogni afèresi.

### Ipoglicemia

In pazienti diabetici trattati con agenti antidiabetici orali o insulina, che iniziano un trattamento con ACE-inibitori, devono essere avvisati di controllare attentamente se si verifica ipoglicemia specie durante il primo mese di uso concomitante (vedere il paragrafo 4.5).

### Tosse

È stata osservata tosse con l'uso degli ACE-inibitori. Normalmente tale tosse è di tipo non-produttivo, 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, l'enalapril inibisce la formazione di angiotensina II, secondariamente a un rilascio compensatorio di renina. Se si verifica ipotensione ed è considerata essere conseguenza di questo meccanismo, è possibile correggerla espandendo la volemia.

### Potassio sierico

Gli ACE-inibitori possono causare iperkaliemia perché inibiscono il rilascio di aldosterone. L'effetto è generalmente non significativo nei pazienti con funzionalità renale normale. Tuttavia, nei pazienti con compromissione della funzionalità renale e/o che assumono integratori di potassio (inclusi sostituti del sale), diuretici risparmiatori di potassio, trimetoprim o cotrimossazolo, anche noto come trimetoprim/sulfametossazolo, e in particolare antagonisti dell'aldosterone o antagonisti del recettore dell'angiotensina, può verificarsi iperkaliemia. Diuretici risparmiatori di potassio e antagonisti del recettore dell'angiotensina devono essere usati con cautela nei pazienti trattati con ACE-inibitori e devono essere monitorati potassio sierico e funzionalità renale (vedere paragrafo 4.5).

### Litio

L'uso combinato di litio ed enalapril non è generalmente raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

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

Vi sono prove che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta 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 non è pertanto raccomandato (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 di CYP3A4

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

### Differenze etniche

Come per gli altri ACE-inibitori, l'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 di renina nel plasma sono inferiori nella popolazione ipertesa di colore.

### Gravidanza

L'uso di Lercaprel non è raccomandato durante la gravidanza.

Il trattamento con gli ACE-inibitori, come l'enalapril, non deve essere iniziato 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 con farmaci antiipertensivi alternativi, il cui uso

risultato sicuro durante la 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 i paragrafi 4.3 e 4.6).

Anche l'uso della lercanidipina non è raccomandato durante la gravidanza o in donne che potrebbero essere in gravidanza (vedere il paragrafo 4.6).

#### Allattamento

L'uso di Lercaprel non è raccomandato 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 il paragrafo 4.5).

#### Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere Lercaprel.

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

L'effetto antiipertensivo di Lercaprel 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.

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

##### Medicinali che aumentano il rischio di angioedema

L'uso concomitante di ACE-inibitori e sacubitril/valsartan è controindicato, in quanto aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'uso concomitante di ACE-inibitori con racecadotril, inibitori di mTOR (ad esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptina può causare un maggiore rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

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

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplicato 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 (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, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio

Sebbene generalmente il potassio sierico resti entro i limiti normali, alcuni pazienti trattati con enalapril possono manifestare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori di potassio (ad esempio spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono portare a un significativo aumento del livello di potassio sierico. È necessaria cautela anche in caso di somministrazione concomitante di enalapril con altri agenti che aumentano il potassio sierico, quali trimetoprim e cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo), in quanto trimetoprim è notoriamente in grado di agire come diuretico risparmiatore di potassio come l'amiloride. Pertanto l'associazione di enalapril con i suddetti farmaci non è raccomandata. Se l'uso concomitante è indicato, devono essere usati con cautela e con un monitoraggio frequente del potassio sierico.

#### Ciclosporina

Con l'uso concomitante di ACE-inibitori e ciclosporina può verificarsi iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

#### Eparina

Con l'uso concomitante di ACE-inibitori ed eparina può verificarsi iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

#### 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 l'enalapril (vedere il paragrafo 4.4). Gli effetti ipotensivi possono essere ridotti tramite 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 dell'enalapril. L'uso concomitante di nitroglicerina ed altri nitrati o vasodilatatori può comportare un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa.

#### Litio

In caso di somministrazione concomitante con gli ACE-inibitori, sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare ulteriormente la concentrazione di litio nel siero, con conseguente aumento del rischio di tossicità da litio con ACE-inibitori. L'uso dell'enalapril con il litio non è raccomandato, ma se l'associazione si dimostrasse necessaria, dovrebbe essere effettuato un accurato monitoraggio dei livelli sierici di litio (vedere il paragrafo 4.4).

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

L'uso concomitante di alcuni medicinali anestetici, antidepressivi triciclici ed antipsicotici con gli 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.

L'assunzione concomitante di FANS (inclusi gli inibitori della COX-2) e di antagonisti del recettore dell'angiotensina II o di ACE inibitori esercita un effetto additivo sull'aumento di potassio sierico, e può dare luogo ad un deterioramento della funzionalità renale. Questi effetti sono generalmente reversibili. In rari casi si può verificare insufficienza renale acuta, specialmente in pazienti con funzionalità renale compromessa (come gli anziani o i pazienti con ipovolemia, inclusi i pazienti trattati con diuretici). L'assunzione concomitante 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 comprendono vampate di calore, nausea, vomito e ipotensione) sono state riportate raramente in pazienti sottoposti a terapia con oro iniettabile (aurotiomato di sodio) e somministrazione concomitante di ACE-inibitori, incluso l'enalapril.

#### Farmaci simpaticomimetici

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

#### Antidiabetici

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante 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 funzionalità renale compromessa (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

#### Alcol

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

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

L'enalapril può essere somministrato con sicurezza insieme all'acido acetilsalicilico (a dosi cardiologiche), ai trombolitici e ai  $\beta$ -bloccanti.

### ***Lercanidipina***

#### ***Controindicazioni dell'uso concomitante***

##### Inibitori di CYP3A4

Poiché lercanidipina viene metabolizzata dall'enzima CYP3A4, la contemporanea somministrazione di inibitori del CYP3A4 può interagire con il metabolismo e l'eliminazione di lercanidipina. Uno studio di interazione con il ketoconazolo, un potente inibitore di CYP3A4, ha mostrato un considerevole aumento dei livelli plasmatici della lercanidipina (un aumento di 15 volte dell'area sotto la curva tempo/concentrazione del farmaco, AUC, e di 8 volte della  $C_{max}$  per l'eutomero S-lercanidipina).

La prescrizione concomitante di lercanidipina con inibitori del CYP3A4 (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir, eritromicina, troleandomicina, claritromicina) deve essere evitata (vedere paragrafo 4.3).

##### Ciclosporina

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

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

##### Pompelmo o succo di pompelmo

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

#### ***Uso concomitante non raccomandato***

##### Induttori di CYP3A4

La somministrazione concomitante della lercanidipina con induttori del CYP3A4 come i farmaci anticonvulsivanti (es. fenitoina, fenobarbital, carbamazepina) e la rifampicina deve essere effettuata con cautela poiché l'effetto antiipertensivo potrebbe essere ridotto e la pressione arteriosa deve essere controllata più frequentemente del solito.

#### Alcol

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

#### ***Precauzioni incluso aggiustamento della dose***

##### Substrati di CYP3A4

Cautela deve essere esercitata quando la lercanidipina viene assunta insieme ad altri substrati del CYP3A4, come la terfenadina, l'astemizolo, i farmaci antiaritmici di classe III come l'amiodarone, la chinidina, il sotalolo.

### Midazolam

Nei volontari anziani, la concomitante somministrazione orale di midazolam 20 mg ha potenziato l'assorbimento della lercanidipina (circa 40%) e ne ha diminuito la velocità di assorbimento ( $t_{max}$  ritardato da 1,75 a 3 ore). Non sono state riportate variazioni nelle concentrazioni del midazolam.

### Metoprololo

In caso di co-somministrazione della lercanidipina e del metoprololo – un  $\beta$ -bloccante eliminato principalmente dal fegato – la biodisponibilità del metoprololo è rimasta invariata, mentre quella della lercanidipina si è ridotta del 50%. Questo effetto potrebbe essere dovuto alla riduzione del flusso sanguigno epatico causato dai  $\beta$ -bloccanti, pertanto potrebbe verificarsi anche con altri farmaci di questa classe. Di conseguenza, la lercanidipina può essere usata in modo sicuro contemporaneamente ai bloccanti dei recettori  $\beta$ -adrenergici, ma potrebbe essere richiesto un aggiustamento della dose.

### Digossina

In pazienti sottoposti a trattamento cronico con  $\beta$ -metildigossina, la co-somministrazione di 20 mg di lercanidipina non ha evidenziato alcuna interazione farmacocinetica. Tuttavia è stato osservato un incremento medio del 33% della  $C_{max}$  della digossina, mentre l'AUC e la clearance renale non sono state significativamente modificate. I pazienti in trattamento concomitante con la digossina dovrebbero essere monitorati attentamente per individuare eventuali segni di tossicità da digossina.

### **Uso concomitante con altri medicinali**

#### Fluoxetina

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

#### Cimetidina

I livelli plasmatici della lercanidipina non subiscono variazioni significative nei pazienti in trattamento concomitante con 800 mg di cimetidina al giorno, tuttavia è necessario prestare attenzione in caso di dosi superiori, in quanto possono verificarsi aumenti sia della biodisponibilità della lercanidipina che del suo effetto ipotensivo.

#### Simvastatina

In seguito alla co-somministrazione ripetuta di una dose di 20 mg di lercanidipina con 40 mg di simvastatina, l'AUC di lercanidipina non è stata significativamente modificata, mentre l'AUC della simvastatina è aumentata del 56% e quella del suo metabolita attivo  $\beta$ -idrossiacido del 28%. È poco probabile che questi cambiamenti siano di rilevanza clinica. Somministrando lercanidipina al mattino e simvastatina la sera, come indicato per questi medicinali, non sono previste interazioni.

#### Warfarin

La co-somministrazione di 20 mg della lercanidipina assunta da volontari sani a digiuno non altera la farmacocinetica del warfarin.

#### Diuretici e ACE-inibitori

Lercanidipina è stata somministrata in sicurezza con diuretici e ACE-inibitori.

#### Altri medicinali che influiscono sulla pressione arteriosa

Come per tutti i medicinali antipertensivi, si può osservare un aumento dell'effetto ipotensivo in caso di somministrazione di lercanidipina con altri farmaci che agiscono sulla pressione arteriosa, quali alfa-bloccanti per il trattamento dei sintomi urinari, antidepressivi triciclici, neurolettici. Al contrario, con l'uso concomitante di corticosteroidi si può osservare una riduzione dell'effetto ipotensivo.

#### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

#### *Enalapril*

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

Non sono disponibili prove epidemiologiche definitive sul rischio di teratogenesi 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 la somministrazione di ACE-inibitori non sia considerata essenziale, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza dovrebbero passare ad un trattamento con farmaci antiipertensivi alternativi, il cui uso risulti sicuro durante la gravidanza. Non appena la gravidanza viene diagnosticata, interrompere immediatamente il trattamento con gli ACE-inibitori e, se necessario, iniziare una terapia alternativa.

L'esposizione alla terapia con gli ACE-inibitori durante il secondo e il terzo trimestre induce fetotossicità umana (diminuzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo dell'ossificazione cranica) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere il 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 fosse 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 gli ACE-inibitori devono essere strettamente monitorati per verificare l'insorgenza di ipotensione (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Lercanidipina*

Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di lercanidipina in donne in gravidanza. Studi condotti su animali non hanno mostrato effetti teratogeni (vedere paragrafo 5.3), che invece sono stati osservati con l'uso di altri composti diidropiridinici.

Lercanidipina non è raccomandata durante la gravidanza e in donne in età fertile che non utilizzino alcuna contraccezione (vedere paragrafo 4.4).

#### *Associazione enalapril e lercanidipina*

Non esistono o ci sono pochi dati sull'uso dell'associazione enalapril maleato/lercanidipina cloridrato in donne in gravidanza. Studi sugli animali sono insufficienti riguardo la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'uso di Lercaprel è controindicato nel secondo e terzo trimestre di gravidanza. Non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza ed in donne in età fertile che non utilizzano alcuna contraccezione.

### Allattamento

#### *Enalapril*

Limitati dati di farmacocinetica dimostrano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). Sebbene queste concentrazioni sembrano essere clinicamente irrilevanti, l'uso di enalapril in allattamento non è raccomandato 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 abbastanza esperienza clinica.

Nel caso di un neonato più grande, si può considerare l'uso di enalapril nella madre che allatta se ritenuto necessario per lei, ma in questo caso il neonato deve essere seguito per la possibile comparsa di effetti avversi.

#### *Lercanidipina*

Non è noto se lercanidipina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/infanti non può essere escluso. Lercanidipina non deve essere usata durante l'allattamento.

#### *Associazione enalapril e lercanidipina*

Di conseguenza, Lercaprel non dovrebbe essere usato durante l'allattamento.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati clinici con lercanidipina. In alcuni pazienti trattati con calcio-antagonisti sono state riportate variazioni biochimiche reversibili nella testa degli spermatozoi, che potrebbero pregiudicare la fecondazione. A fronte di ripetute fecondazioni in-vitro non riuscite, 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**

Lercaprel altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, è consigliabile cautela in quanto possono verificarsi sintomi quali capogiri, astenia, stanchezza e in casi rari sonnolenza (vedere il paragrafo 4.8).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Sintesi del profilo di sicurezza

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

##### Sintesi tabellare delle reazioni avverse

Nella tabella sottostante le reazioni avverse riportate negli studi clinici con somministrazione di Lercaprel 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 e in accordo alla frequenza: molto comune (>1/10), comune (da  $\geq 1/100$  a <1/10), non comune (da  $\geq 1/1000$  a <1/100), raro (da  $\geq 1/10.000$  a <1/1000), molto raro (<1/10.000), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Disturbi del sistema emolinfopoietico</b>	
Non comune:	Trombocitopenia
Raro:	Diminuzione dell'emoglobina
<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:	Capogiri, cefalea
Non comune:	Capogiri posturali
<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:	Vampate di calore, ipotensione
Raro:	Collasso circolatorio
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	

Comune:	Tosse
Raro:	Secchezza della gola, dolore orofaringeo
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Non comune:	Dolore addominale, stipsi, nausea
Raro:	Dispepsia, edema delle labbra, disturbi alla lingua, diarrea, secchezza delle fauci, gengivite
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Non comune:	Aumento di ALT, aumento di AST
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non comune:	Eritema
Raro:	Angioedema, edema facciale, dermatite, eruzioni cutanee, 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, vampate di calore, edema periferico

Effetti indesiderati che si verificano in un solo paziente sono riportati sotto la frequenza rara.

#### Informazioni aggiuntive sui singoli componenti

Le reazioni avverse riportate con uno dei due componenti (enalapril o lercanidipina) possono essere anche potenziali effetti indesiderati di Lercaprel, anche se non sono stati osservati negli studi clinici o durante il periodo post-marketing.

#### Enalapril

Gli effetti indesiderati riportati per l'enalapril sono:

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

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

Raro: neutropenia, diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, trombocitopenia, agranulocitosi, insufficienza midollare, pancitopenia, linfadenopatia, malattie autoimmuni

##### *Disordini endocrini:*

Non nota: sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)

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

Non comune: ipoglicemia (vedere il paragrafo 4.4)

##### *Disturbi psichiatrici:*

Comune: depressione

Non comune: confusione, nervosismo, insonnia

Raro: anomalie del sogno, disturbi del sonno

##### *Patologie del sistema nervoso:*

Molto comune: capogiro

Comune: cefalea, sincope, alterazione del gusto

Non comune: sonnolenza, parestesia, vertigine

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

Molto comune: visione offuscata

*Patologie dell'orecchio e del labirinto:*

Non comune: tinnito

*Patologie cardiache:*

Comune: dolore toracico, disturbi del ritmo cardiaco, angina pectoris, tachicardia

Non comune: palpitazioni, infarto del miocardio o accidente cerebrovascolare\*, possibilmente conseguente all'eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)

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

*Patologie vascolari:*

Comune: ipotensione (inclusa ipotensione ortostatica)

Non comune: vampate di calore, ipotensione ortostatica

Raro: fenomeno di Raynaud

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:*

Molto comune: tosse

Comune: dispnea

Non comune: rinorrea, dolore orofaringeo e disfonia, broncospasmo/asma

Raro: infiltrati polmonari, rinite, alveolite allergica/polmonite eosinofila

*Patologie gastrointestinali:*

Molto comune: nausea

Comune: diarrea, dolore addominale

Non comune: ileo, pancreatite, vomito, dispepsia, stipsi, anoressia, irritazione gastrica, secchezza delle fauci, ulcera peptica

Raro: stomatite/ulcerazioni aftose, glossite

Molto raro: angioedema intestinale

*Patologie epatobiliari:*

Raro: insufficienza epatica, epatite - sia epatocellulare che colestatica, epatite con necrosi, colestasi (compreso ittero)

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*

Comune: eruzioni cutanee, ipersensibilità/edema angioneurotico: sono stati riportati casi di edema angioneurotico al volto, estremità, labbra, lingua, glottide e/o laringe (vedere il paragrafo 4.4)

Non comune: diaforesi, prurito, orticaria, alopecia

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

È stato riportato un complesso sintomatologico che può includere alcune o tutte le seguenti condizioni: febbre, sierosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, positività per ANA, elevata VES, eosinofilia e leucocitosi. Possibilità di comparsa di eruzioni cutanee, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:*

Non comune: crampi muscolari

*Patologie renali e urinarie:*

Non comune: disfunzione renale, insufficienza renale, proteinuria

Raro: oliguria

*Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:*

Non comune: impotenza

Raro: ginecomastia

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

Molto comune: astenia  
Comune: stanchezza  
Non comune: malessere, febbre

*Esami diagnostici:*

Comune: iperkaliemia, aumento della creatininemia  
Non comune: aumento dell'uremia, iponatriemia  
Raro: aumento degli enzimi epatici, aumento della bilirubinemia.

Lercanidipina

Le reazioni avverse al medicinale più comunemente osservate negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing sono state edema periferico, cefalea, vampate di calore, tachicardia e palpitazioni.

*Disturbi del sistema immunitario:*

Raro: ipersensibilità

*Patologie del sistema nervoso:*

Comune: cefalea  
Non comune: capogiro  
Raro: sonnolenza, sincope

*Patologie cardiache:*

Comune: tachicardia, palpitazioni  
Raro: angina pectoris

*Patologie vascolari:*

Comune: vampate di calore  
Non comune: ipotensione

*Patologie gastrointestinali:*

Non comune: nausea, dispepsia, dolore alla parte superiore dell'addome  
Raro: vomito, diarrea  
Non nota: ipertrofia gengivale<sup>1</sup>, effluente peritoneale torbido<sup>1</sup>

*Patologie epatobiliari:*

Non noto: aumento delle transaminasi sieriche<sup>1</sup>

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*

Non comune: eruzione cutanea, prurito  
Raro: orticaria  
Non nota: angioedema<sup>1</sup>

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:*

Non comune: mialgia

*Patologie renali e urinarie:*

Non comune: poliuria  
Raro: pollachiuria

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

Comune: edema periferico  
Non comune: astenia, affaticamento  
Raro: dolore toracico

<sup>1</sup>reazioni avverse provenienti dalle segnalazioni spontanee nell'esperienza post-marketing in tutto il mondo

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

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

#### 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

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

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

I sintomi più importanti di sovradosaggio riportati con enalapril fino ad oggi sono una marcata ipotensione (che inizia circa sei ore dopo l'ingestione delle compresse), concomitante con un blocco del sistema renina-angiotensina e stupore. I sintomi associati a sovradosaggio da ACE-inibitori possono comprendere shock circolatorio, disturbi elettrolitici, 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 a dosi terapeutiche.

Come con altre diidropiridine, il sovradosaggio di lercanidipina potrebbe causare eccessiva vasodilatazione periferica con marcata ipotensione e tachicardia riflessa. Tuttavia, a dosi molto elevate, la selettività periferica potrebbe perdersi, causando bradicardia e un effetto inotropo negativo. Le reazioni avverse al farmaco più comuni associate a casi di sovradosaggio sono state ipotensione, capogiri, cefalea e palpitazioni.

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

Il trattamento raccomandato per il sovradosaggio da enalapril è l'infusione endovenosa di soluzione salina. In presenza di ipotensione, il paziente deve essere messo in posizione anti-shock. Se disponibile, si può anche prendere in considerazione il trattamento con infusione di angiotensina II e/o catecolamine per via endovenosa. Se l'ingestione delle compresse è recente, si devono adottare misure adeguate all'eliminazione dell'enalapril maleato (es. induzione del vomito, lavanda gastrica, somministrazione di assorbenti o solfato di sodio). L'enalaprilato può essere rimosso dalla circolazione tramite emodialisi (vedere il paragrafo 4.4). L'applicazione di pacemaker è indicata in caso di bradicardia resistente alla terapia. I segni vitali, gli elettroliti sierici e le concentrazioni di creatinina devono essere monitorati continuamente.

Con lercanidipina, l'ipotensione clinicamente significativa richiede un supporto cardiovascolare attivo, incluso frequente monitoraggio della funzione cardiaca e respiratoria, sollevamento delle estremità e attenzione al volume dei fluidi circolanti e all'eliminazione dell'urina. Considerato il prolungato effetto farmacologico di lercanidipina, è fondamentale che lo stato cardiovascolare del paziente sia monitorato per almeno 24 ore. Dal momento che il prodotto presenta un elevato legame alle proteine, è improbabile che la dialisi risulti efficace. I pazienti per cui si preveda un'intossicazione da moderata a grave devono essere osservati in un contesto di alto grado di assistenza.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori e calcio-antagonisti: enalapril e lercanidipina.

Codice ATC: C09BB02

Lercaprel è un'associazione fissa di un ACE-inibitore (enalapril) ed un calcio-antagonista (lercanidipina), due farmaci antiipertensivi con meccanismo d'azione complementare per controllare la pressione sanguigna nei pazienti con ipertensione essenziale.

### Enalapril

L'enalapril maleato è il sale maleato dell'enalapril, un derivato di due aminoacidi, la L-alanina e la L-prolina. L'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) è una peptidil dipeptidasi che catalizza la conversione dell'angiotensina I nella sostanza ad azione pressoria, angiotensina II. Dopo l'assorbimento, l'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 reninica plasmatica (dovuto alla rimozione del feedback negativo esercitato sul rilascio della renina) ed una diminuzione della secrezione di aldosterone.

Poiché l'ACE è identico alla chininasi II, l'enalapril può anche inibire la degradazione della bradichinina, un potente peptide vasodilatatore. Tuttavia, il ruolo di questo meccanismo negli effetti terapeutici dell'enalapril non è ancora noto.

Sebbene il meccanismo secondo cui l'enalapril abbassa la pressione arteriosa viene primariamente attribuito alla soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, l'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 clinostatismo che ortostatismo, senza un significativo aumento della frequenza cardiaca.

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

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

Da studi emodinamici condotti in pazienti con ipertensione essenziale, è emerso che la riduzione della pressione arteriosa è associata ad una riduzione delle resistenze arteriose periferiche, con aumento della portata cardiaca e nessuna o minima variazione 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. Tuttavia, nei pazienti con ridotta velocità di filtrazione glomerulare prima del trattamento, tale velocità è generalmente aumentata.

In studi clinici a breve termine condotti in pazienti diabetici e non diabetici nefropatici, dopo la somministrazione di enalapril sono state osservate diminuzioni dell'albuminuria, dell'escrezione urinaria di IgG e della proteinuria totale.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan 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 stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VANEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti 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 stato 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 aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

### Lercanidipina

La lercanidipina è un calcio-antagonista del gruppo delle diidropiridine ed inibisce il flusso del calcio attraverso la membrana cellulare della muscolatura liscia e cardiaca. Il meccanismo della sua azione antiipertensiva è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vascolare, con conseguente riduzione delle resistenze periferiche totali. Nonostante la sua breve emivita plasmatica, la lercanidipina grazie al suo elevato coefficiente di ripartizione nella membrana, è dotata di un'attività antiipertensiva prolungata e non provoca effetti inotropi negativi a fronte della sua elevata selettività vascolare.

Poiché la vasodilatazione indotta dalla lercanidipina avviene in maniera graduale, soltanto raramente nei pazienti ipertesi si è verificata ipotensione acuta con tachicardia riflessa.

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

### 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.

#### - Lercaprel 10 mg/10 mg

In uno studio clinico di fase III condotto in doppio-cieco in 342 pazienti non adeguatamente controllati da una monoterapia con lercanidipina 10 mg (PAD, pressione arteriosa diastolica, in posizione seduta 95-114 mmHg e PAS, pressione arteriosa sistolica, 140-189 mmHg), dopo 12 settimane di trattamento in doppio cieco, la riduzione della pressione arteriosa sistolica è stata superiore di 5,4 mmHg con la combinazione enalapril 10 mg/lercanidipina 10 mg 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 percentuale di pazienti significativamente più alta 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 una titolazione di enalapril 20 mg/lercanidipina 10 mg era consentita 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.

#### - Lercaprel 20 mg/10 mg

In uno studio clinico di fase III condotto in doppio cieco in 327 pazienti non adeguatamente controllati da una monoterapia con enalapril 20 mg (PAD, pressione arteriosa diastolica in posizione seduta 95-114 mmHg

e PAS, pressione arteriosa sistolica 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 in 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 è risultata superiore in misura non statisticamente significativa 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 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%,  $p = 0.325$ ).

#### - Lercaprel 20 mg/20 mg

In un studio fattoriale in doppio cieco randomizzato con controllo attivo e placebo, condotto su 1.039 pazienti con ipertensione moderata (valori pressori misurati in posizione seduta nello studio medico di PAD: 100-109 mmHg, PAS < 180 mmHg e valori pressori domiciliari di PAD  $\geq 85$  mmHg), i pazienti in trattamento con enalapril 20 mg/lercanidipina 20 mg avevano riduzioni significativamente maggiori di PAS e PAD, sia misurata a domicilio sia misurata nello studio medico, rispetto al placebo ( $p < 0,001$ ). Differenze clinicamente rilevanti nella variazione rispetto al basale di PAD misurata nello studio medico sono state osservate fra la terapia di combinazione 20 mg/20 mg (-15,2 mmHg,  $n = 113$ ) in confronto ad enalapril 20 mg (-11,3 mmHg,  $p = 0.004$ ,  $n = 113$ ) o lercanidipina 20 mg da sola (-13,0 mmHg,  $p = 0,092$ ,  $n = 113$ ). Allo stesso modo, differenze clinicamente rilevanti sono state osservate nella variazione rispetto al basale a valle della PAS misurata nello studio medico tra la terapia di combinazione 20 mg/20 mg (-19,2 mmHg) rispetto a lercanidipina 20 mg (-13,0 mmHg,  $p = 0.002$ ) o enalapril 20 mg da solo (-15,3 mmHg,  $p = 0,055$ ). Differenze clinicamente rilevanti sono state anche osservate per PAS e PAD domiciliari. Un significativo aumento della percentuale dei responders è stato osservato per la PAD (75%) e la PAS (71%) per i pazienti in trattamento con la terapia di combinazione 20 mg/20 mg 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 somministrazione concomitante di enalapril e lercanidipina.

### Proprietà farmacocinetiche dell'enalapril

#### Assorbimento

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

#### Distribuzione

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

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

#### Biotrasformazione

Oltre alla conversione in enalaprilato, non vi sono prove significative di metabolismo dell'enalapril.

#### Eliminazione

L'enalaprilato viene eliminato principalmente per via renale. I principali componenti nelle urine sono l'enalaprilato, che rappresenta il 40% della dose, e l'enalapril immodificato (circa il 20%).

### Insufficienza renale

L'esposizione all'enalapril e all'enalaprilato aumenta nei pazienti affetti da insufficienza renale. Nei pazienti con lieve-moderata insufficienza renale (clearance della creatinina 40-60 ml/min), l'AUC allo stato stazionario dell'enalaprilato è risultata circa due volte superiore rispetto a quella di pazienti con normale funzionalità renale dopo la somministrazione di 5 mg una volta al giorno. In presenza di grave insufficienza 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 dell'enalaprilato dopo dosi multiple di enalapril maleato viene prolungata ed aumenta il tempo di raggiungimento dello stato stazionario (vedere il paragrafo 4.2).

L'enalaprilato può essere rimosso dal circolo generale mediante emodialisi. La clearance di dialisi è di 62 ml/min.

### Allattamento

Dopo una singola dose orale di 20 mg somministrata dopo il parto a cinque donne, il picco plasmatico medio di enalapril nel latte era 1,7  $\mu$ g/l (range 0,54-5,9  $\mu$ g/l) tra le 4 e le 6 ore dopo la somministrazione. Il picco plasmatico medio di enalaprilato era 1,7  $\mu$ g/l (range da 1,2 a 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 al peso. Una donna che assume enalapril alla dose di 10 mg al giorno per via orale per 11 mesi ha 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. La quantità totale di enalapril ed enalaprilato rilevata nel latte durante le 24 ore è stata 1,44  $\mu$ g/l e 0,63  $\mu$ g/l rispettivamente. I livelli di enalaprilato nel latte non erano rilevabili ( $<$  0,2  $\mu$ g/l) 4 ore dopo una singola dose da 5 mg di enalapril in una madre e 10 mg in due madri; i livelli di enalapril non sono stati determinati.

### Proprietà farmacocinetiche della lercanidipina

#### Assorbimento

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

I due enantiomeri della lercanidipina mostrano un profilo dei livelli plasmatici simile: il tempo necessario per ottenere la massima concentrazione plasmatica è identico, la concentrazione massima plasmatica e l'AUC sono, in media, 1.2 volte più elevate per l'enantiomero (S). L'emivita di eliminazione dei due enantiomeri è essenzialmente la stessa. Non è stata osservata interconversione "in vivo" degli enantiomeri.

A causa dell'elevato metabolismo di primo passaggio, la biodisponibilità assoluta della lercanidipina, somministrata per via orale a pazienti a stomaco pieno è di circa il 10%; si riduce ad un terzo quando somministrata a volontari sani a digiuno.

La disponibilità orale della 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 della lercanidipina alle proteine plasmatiche supera il 98%. Nei pazienti affetti da gravi disfunzioni renali o epatiche, i livelli proteici nel plasma sono ridotti e la frazione libera del farmaco potrebbe aumentare.

#### Biotrasformazione

La lercanidipina viene largamente metabolizzata da CYP3A4; il farmaco non è stato riscontrato nelle urine o nelle feci. Esso viene principalmente convertito in metaboliti inattivi e circa il 50% della dose viene eliminata nelle urine.

Esperimenti "in vitro" con microsomi di fegato umano hanno dimostrato che la lercanidipina esercita una modesta inibizione dei due enzimi CYP3A4 e CYP2D6 a concentrazioni 160 e 40 volte più elevate di quelle raggiunte al picco nel plasma dopo somministrazione di una dose di 20 mg.

Inoltre, gli studi di interazione nell'uomo hanno mostrato che la lercanidipina non modifica i livelli plasmatici del midazolam, un tipico substrato di CYP3A4, o del metoprololo, un tipico substrato di CYP2D6. Per tale motivo, alle dosi terapeutiche non è previsto che la 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 non direttamente proporzionali alla dose (cinetica non lineare). Dopo 10, 20 o 40 mg, sono state osservate concentrazioni plasmatiche di picco in rapporto di 1:3:8 e AUC in rapporto di 1:4:18, che indicano una saturazione progressiva 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 lieve-moderata insufficienza renale o epatica, il comportamento farmacocinetico della lercanidipina si è rivelato simile a quello osservato nella popolazione generale dei pazienti. Nei pazienti affetti da grave insufficienza renale o in pazienti dializzati sono stati riscontrati livelli più elevati del farmaco (circa 70%). In pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave, è probabile un aumento della biodisponibilità sistemica della 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), sono disponibili i seguenti dati.

#### Enalapril

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Studi sulla tossicità riproduttiva indicano che l'enalapril ha dimostrato di non avere effetti sulla fertilità e sulle funzioni riproduttive nei ratti e di non sviluppare alcun effetto 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. La categoria degli ACE-inibitori ha mostrato di indurre effetti avversi sullo sviluppo fetale finale, con conseguente morte fetale 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 parzialmente attribuite ad un'azione diretta degli ACE-inibitori sul sistema renina-angiotensina del feto e in parte all'ischemia dovuta a ipotensione materna, nonché a diminuzioni del flusso sanguigno fetale-placentare e del passaggio di ossigeno/sostanze nutritive al feto.

#### Lercanidipina

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione.

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

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo:*

lattosio monoidrato  
cellulosa microcristallina  
sodio carbossimetilamido tipo A  
povidone K 30  
sodio idrogeno carbonato  
magnesio stearato

*Film di rivestimento:*

ipromellosa 5 cP  
titanio diossido (E171)  
talco  
macrogol 6000

### **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità. Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

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

Blister in poliammide-alluminio-PVC/alluminio.  
Confezioni da 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

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

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

LERCAPREL 10 mg/10 mg compresse rivestite con film – 7 compresse	AIC n. 038565014
LERCAPREL 10 mg/10 mg compresse rivestite con film – 14 compresse	AIC n. 038565026
LERCAPREL 10 mg/10 mg compresse rivestite con film – 28 compresse	AIC n. 038565038
LERCAPREL 10 mg/10 mg compresse rivestite con film – 30 compresse	AIC n. 038565040
LERCAPREL 10 mg/10 mg compresse rivestite con film – 35 compresse	AIC n. 038565053
LERCAPREL 10 mg/10 mg compresse rivestite con film – 42 compresse	AIC n. 038565065
LERCAPREL 10 mg/10 mg compresse rivestite con film – 50 compresse	AIC n. 038565077
LERCAPREL 10 mg/10 mg compresse rivestite con film – 56 compresse	AIC n. 038565089
LERCAPREL 10 mg/10 mg compresse rivestite con film – 90 compresse	AIC n. 038565091
LERCAPREL 10 mg/10 mg compresse rivestite con film – 98 compresse	AIC n. 038565103
LERCAPREL 10 mg/10 mg compresse rivestite con film – 100 compresse	AIC n. 038565115

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

Data della prima autorizzazione: 12 febbraio 2009

Data del rinnovo più recente: 25 luglio 2011

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lercaprel 20 mg/10 mg compresse rivestite con film.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di enalapril maleato (pari a 15.29 mg di enalapril) e 10 mg di lercanidipina cloridrato (pari a 9.44 mg di lercanidipina).

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa contiene 92.0 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse gialle, circolari, biconvesse di 8,5 mm.

### 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 Lercaprel 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, hanno la possibilità di assumere una dose maggiore di enalapril in monoterapia o passare all'associazione fissa Lercaprel 20 mg/10 mg.

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

#### Posologia

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

#### *Anziani:*

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

#### *Pazienti con compromissione renale:*

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

#### *Pazienti con compromissione epatica:*

Lercaprel è controindicato in caso di grave insufficienza epatica. Si raccomanda particolare cautela all'inizio del trattamento in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata.

#### Popolazione pediatrica:

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Lercaprel nella popolazione pediatrica per l'indicazione dell'ipertensione.

#### Modo di somministrazione

*Precauzioni che devono essere prese 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**

- Ipersensibilità ad un ACE-inibitore o ad un calcio-antagonista diidropiridinico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- 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)
- Ostruzione all'eiezione ventricolare sinistra
- Insufficienza cardiaca congestizia non trattata
- Angina pectoris instabile o infarto miocardico recente (avvenuto da meno di un mese)
- Grave compromissione epatica.
- Grave compromissione renale (GFR < 30 ml/min), compresi pazienti sottoposti a dialisi
- Trattamento concomitante con:
  - potenti inibitori di CYP3A4 (vedere il paragrafo 4.5)
  - ciclosporina (vedere il paragrafo 4.5)
  - pompelmo o succo di pompelmo (vedere il paragrafo 4.5).
- Uso concomitante con una terapia a base di sacubitril/valsartan. Il trattamento con enalapril non deve essere iniziato prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

L'uso concomitante di Lercaprel con prodotti contenenti aliskiren è controindicato in pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

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

#### Ipotensione sintomatica

L'ipotesione sintomatica è stata raramente osservata in pazienti con ipertensione non complicata. Nei pazienti ipertesi trattati con l'enalapril, è più probabile che l'ipotesione sintomatica si verifichi se il paziente è ipovolemico, ad esempio in caso di terapia con diuretici, limitazione del sale nella dieta, dialisi, diarrea o vomito (vedere il 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 accada nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca più grave, a seguito dell'uso di elevate dosi di diuretici dell'ansa, iponatriemia o insufficienza renale. In questi pazienti, la terapia deve essere iniziata sotto controllo medico ed i pazienti devono essere seguiti attentamente in caso di aggiustamento della dose di enalapril e/o del diuretico. Considerazioni simili si applicano 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 incidente cerebrovascolare.

Qualora dovesse verificarsi 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'espansione della volemia.

In alcuni pazienti affetti da insufficienza cardiaca con pressione arteriosa normale o ridotta, la somministrazione di enalapril può provocare 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 dell'enalapril.

#### Sindromi da disfunzione del nodo del seno

Si raccomanda cautela nell'uso della lercanidipina in pazienti affetti da sindromi da disfunzione del nodo del seno (se non è impiantato un pacemaker).

#### Disfunzione ventricolare sinistra

Sebbene studi controllati di emodinamica non abbiano dimostrato alcuna compromissione della funzione ventricolare, è necessario prestare cautela in pazienti affetti da disfunzione ventricolare sinistra.

#### Ischemia cardiaca

È stato evidenziato che i pazienti affetti da ischemia cardiaca hanno un elevato rischio cardiovascolare durante il trattamento con alcune diidropiridine a breve durata d'azione. Sebbene la 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, questi attacchi possono verificarsi con maggiore frequenza, durata o gravità. Potrebbero essere osservati isolati casi di infarto miocardico (vedere il paragrafo 4.8).

#### Uso in caso di compromissione renale

È richiesta particolare cautela durante la fase iniziale del trattamento con l'enalapril in pazienti con insufficienza renale lieve-moderata. Il monitoraggio di routine di potassio e creatinina nel siero fanno parte della normale pratica medica per questi pazienti.

Insufficienza renale è stata riportata in associazione con enalapril, soprattutto in pazienti affetti da grave disfunzione cardiaca o patologia renale latente, compresa la stenosi dell'arteria renale. Se tempestivamente riconosciuta e adeguatamente trattata, l'insufficienza renale quando associata a una terapia con l'enalapril risulta generalmente reversibile.

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

#### Ipertensione renovascolare

C'è un aumentato rischio di ipotensione e insufficienza renale quando pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria di un solo rene funzionante sono trattati con ACE-inibitori. La perdita della funzione renale può verificarsi solo con lievi alterazioni 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 esiste esperienza clinica riguardo l'uso della lercanidipina o dell'enalapril in pazienti recentemente sottoposti a trapianto di rene. Il trattamento con Lercaprel non è quindi raccomandato.

#### Insufficienza epatica

L'effetto antiipertensivo della lercanidipina può risultare potenziato nei pazienti affetti da insufficienza epatica.

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 stanno ricevendo ACE-inibitori che sviluppano ittero o marcato innalzamento degli enzimi epatici dovrebbero interrompere l'assunzione dell'ACE-inibitore e ricevere assistenza medica adeguata.

#### Dialisi peritoneale

Lercanidipina è stata associata allo sviluppo di un fluido peritoneale torbido in pazienti sottoposti a dialisi peritoneale. La torbidità è dovuta ad una maggiore concentrazione di trigliceridi nel fluido peritoneale. Sebbene il meccanismo sia sconosciuto, la torbidità tende a risolversi subito dopo la sospensione di

lercanidipina. Questa è un'associazione importante da riconoscere poiché il fluido peritoneale torbido può essere confuso con una peritonite infettiva con conseguente ospedalizzazione non necessaria e terapia antibiotica empirica.

#### Neutropenia/agranulocitosi

Neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia sono state riscontrate in pazienti che ricevevano gli ACE-inibitori. Nei pazienti con funzionalità renale normale e senza particolari fattori di rischio, raramente si verifica neutropenia. L'enalapril deve essere usato con estrema cautela nei pazienti affetti da collagenopatie vascolari, in terapia immunosoppressiva, in trattamento con allopurinolo, procainamide o con una combinazione di questi fattori complicanti, particolarmente se vi è una preesistente funzionalità renale compromessa. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato gravi infezioni che alcune volte non hanno risposto a terapia antibiotica intensiva. Se l'enalapril viene usato in tali pazienti, si consiglia il monitoraggio periodico della conta dei globuli bianchi ed i pazienti devono essere informati della necessità di riferire qualsiasi segno di infezione.

#### Ipersensibilità/edema angioneurotico

Sono stati riportati casi di edema angioneurotico del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe in pazienti trattati con gli ACE-inibitori, incluso l'enalapril. Questo può accadere in qualsiasi momento durante la terapia. In questi casi, l'uso dell'enalapril dovrebbe essere interrotto prontamente e dovrebbe essere istituito un appropriato monitoraggio per assicurare la risoluzione dei sintomi prima della dimissione del paziente. Anche in quei casi dove era coinvolto il gonfiore della sola lingua, senza sofferenza respiratoria, i pazienti possono richiedere un'osservazione prolungata poiché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente.

Molto raramente sono riportati eventi fatali dovuti ad angioedema associato con edema laringeo o edema della lingua. È più probabile che provino ostruzione delle vie respiratorie i pazienti con il coinvolgimento della lingua, glottide o laringe, specialmente quelli con storia di chirurgia respiratoria.

Qualora vi sia il coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe che possa provocare l'ostruzione delle vie respiratorie, si dovrebbe somministrare prontamente un'adeguata terapia che può includere somministrazione sottocutanea di adrenalina diluizione 1:1000 (da 0,3 ml a 0,5 ml) e/o adottare tutte le misure necessarie a garantire la pervietà delle vie aeree.

Nei pazienti di colore che ricevono ACE-inibitori è stata riportata 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 essere maggiormente esposti al rischio di angioedema durante la somministrazione di un ACE-inibitore (vedere il paragrafo 4.3).

L'uso concomitante di ACE-inibitori con sacubitril/valsartan è controindicato per via del maggiore rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di enalapril. Il trattamento con enalapril non deve essere iniziato prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di ACE-inibitori con racecadotril, inibitori di mTOR (ad esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptina può causare un maggiore rischio di angioedema (ad esempio gonfiore delle vie aeree o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda cautela quando un paziente che assume già un ACE-inibitore inizia un trattamento con racecadotril, inibitori di mTOR (ad esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptina.

#### Reazioni anafilattoidi durante la desensibilizzazione da imenoteri

Raramente pazienti che ricevono ACE inibitori durante la desensibilizzazione con veleno di imenoteri hanno sperimentato reazioni anafilattoidi pericolose per la vita. Tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente la terapia con l'ACE-inibitore prima di ogni trattamento di desensibilizzazione.

#### Reazioni anafilattoidi durante l'afèresi delle lipoproteine a bassa densità (LDL)

Raramente in pazienti che ricevevano gli ACE-inibitori durante l'afèresi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato hanno sperimentato reazioni anafilattoidi pericolose per la vita. Tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente la terapia con l'ACE-inibitore prima di ogni afèresi.

### Ipoglicemia

In pazienti diabetici trattati con agenti antidiabetici orali o insulina, che iniziano un trattamento con ACE-inibitori, devono essere avvisati di controllare attentamente se si verifica ipoglicemia specie durante il primo mese di uso concomitante (vedere il paragrafo 4.5).

### Tosse

È stata osservata tosse con l'uso degli ACE-inibitori. Normalmente tale tosse è di tipo non-produttivo, 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, l'enalapril inibisce la formazione di angiotensina II, secondariamente a un rilascio compensatorio di renina. Se si verifica ipotensione ed è considerata essere conseguenza di questo meccanismo, è possibile correggerla espandendo la volemia.

### Potassio sierico

Gli ACE-inibitori possono causare iperkaliemia perché inibiscono il rilascio di aldosterone. L'effetto è generalmente non significativo nei pazienti con funzionalità renale normale. Tuttavia, nei pazienti con compromissione della funzionalità renale e/o che assumono integratori di potassio (inclusi sostituti del sale), diuretici risparmiatori di potassio, trimetoprim o cotrimossazolo, anche noto come trimetoprim/sulfametossazolo, e in particolare antagonisti dell'aldosterone o antagonisti del recettore dell'angiotensina, può verificarsi iperkaliemia. Diuretici risparmiatori di potassio e antagonisti del recettore dell'angiotensina devono essere usati con cautela nei pazienti trattati con ACE-inibitori e devono essere monitorati potassio sierico e funzionalità renale (vedere paragrafo 4.5).

### Litio

L'uso combinato di litio ed enalapril non è generalmente raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

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

Vi sono prove che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta 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 non è pertanto raccomandato (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 di CYP3A4

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

### Differenze etniche

Come per gli altri ACE-inibitori, l'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 di renina nel plasma sono inferiori nella popolazione ipertesa di colore.

### Gravidanza

L'uso di Lercaprel non è raccomandato durante la gravidanza.

Il trattamento con gli ACE-inibitori, come l'enalapril, non deve essere iniziato 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 con farmaci antiipertensivi alternativi, il cui uso

risultato sicuro durante la 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 i paragrafi 4.3 e 4.6).

Anche l'uso della lercanidipina non è raccomandato durante la gravidanza o in donne che potrebbero essere in gravidanza (vedere il paragrafo 4.6).

#### Allattamento

L'uso di Lercaprel non è raccomandato 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 il paragrafo 4.5).

#### Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere Lercaprel.

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

L'effetto antiipertensivo di Lercaprel 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.

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

##### Medicinali che aumentano il rischio di angioedema

L'uso concomitante di ACE-inibitori e sacubitril/valsartan è controindicato, in quanto aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'uso concomitante di ACE-inibitori con raccadotril, inibitori di mTOR (ad esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptina può causare un maggiore rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

##### 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 (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, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio

Sebbene generalmente il potassio sierico resti entro i limiti normali, alcuni pazienti trattati con enalapril possono manifestare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori di potassio (ad esempio spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono portare a un significativo aumento del livello di potassio sierico. È necessaria cautela anche in caso di somministrazione concomitante di enalapril con altri agenti che aumentano il potassio sierico, quali trimetoprim e cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo), in quanto trimetoprim è notoriamente in grado di agire come diuretico risparmiatore di potassio come l'amiloride. Pertanto l'associazione di enalapril con i suddetti farmaci non è raccomandata. Se l'uso concomitante è indicato, devono essere usati con cautela e con un monitoraggio frequente del potassio sierico.

##### Ciclosporina

Con l'uso concomitante di ACE-inibitori e ciclosporina può verificarsi iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

#### Eparina

Con l'uso concomitante di ACE-inibitori ed eparina può verificarsi iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

#### 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 l'enalapril (vedere il paragrafo 4.4). Gli effetti ipotensivi possono essere ridotti tramite 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 dell'enalapril. L'uso concomitante di nitroglicerina ed altri nitrati o vasodilatatori può comportare un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa.

#### Litio

In caso di somministrazione concomitante con gli ACE-inibitori, sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare ulteriormente la concentrazione di litio nel siero, con conseguente aumento del rischio di tossicità da litio con ACE-inibitori. L'uso dell'enalapril con il litio non è raccomandato, ma se l'associazione si dimostrasse necessaria, dovrebbe essere effettuato un accurato monitoraggio dei livelli sierici di litio (vedere il paragrafo 4.4).

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

L'uso concomitante di alcuni medicinali anestetici, antidepressivi triciclici ed antipsicotici con gli 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.

L'assunzione concomitante di FANS (inclusi gli inibitori della COX-2) e di antagonisti del recettore dell'angiotensina II o di ACE inibitori esercita un effetto additivo sull'aumento di potassio sierico, e può dare luogo ad un deterioramento della funzionalità renale. Questi effetti sono generalmente reversibili. In rari casi si può verificare insufficienza renale acuta, specialmente in pazienti con funzionalità renale compromessa (come gli anziani o i pazienti con ipovolemia, inclusi i pazienti trattati con diuretici). L'assunzione concomitante 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 comprendono vampate di calore, nausea, vomito e ipotensione) sono state riportate raramente in pazienti sottoposti a terapia con oro iniettabile (aurotiomato di sodio) e somministrazione concomitante di ACE-inibitori, incluso l'enalapril.

#### Farmaci simpaticomimetici

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

#### Antidiabetici

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante 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 funzionalità renale compromessa (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

#### Alcol

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

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

L'enalapril può essere somministrato con sicurezza insieme all'acido acetilsalicilico (a dosi cardiologiche), ai trombolitici e ai  $\beta$ -bloccanti.

### ***Lercanidipina***

#### ***Controindicazioni dell'uso concomitante***

##### Inibitori di CYP3A4

Poiché lercanidipina viene metabolizzata dall'enzima CYP3A4, la contemporanea somministrazione di inibitori del CYP3A4 può interagire con il metabolismo e l'eliminazione di lercanidipina. Uno studio di interazione con il ketoconazolo, un potente inibitore di CYP3A4, ha mostrato un considerevole aumento dei livelli plasmatici della lercanidipina (un aumento di 15 volte dell'area sotto la curva tempo/concentrazione del farmaco, AUC, e di 8 volte della  $C_{max}$  per l'eutomero S-lercanidipina).

La prescrizione concomitante di lercanidipina con inibitori del CYP3A4 (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir, eritromicina, troleandomicina, claritromicina) deve essere evitata (vedere paragrafo 4.3).

##### Ciclosporina

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

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

##### Pompelmo o succo di pompelmo

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

#### ***Uso concomitante non raccomandato***

##### Induttori di CYP3A4

La somministrazione concomitante della lercanidipina con induttori del CYP3A4 come i farmaci anticonvulsivanti (es. fenitoina, fenobarbital, carbamazepina) e la rifampicina deve essere effettuata con cautela poiché l'effetto antiipertensivo potrebbe essere ridotto e la pressione arteriosa deve essere controllata più frequentemente del solito.

#### Alcol

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

#### ***Precauzioni incluso aggiustamento della dose***

##### Substrati di CYP3A4

Cautela deve essere esercitata quando la lercanidipina viene assunta insieme ad altri substrati del CYP3A4, come la terfenadina, l'astemizolo, i farmaci antiaritmici di classe III come l'amiodarone, la chinidina, il sotalolo.

### Midazolam

Nei volontari anziani, la concomitante somministrazione orale di midazolam 20 mg ha potenziato l'assorbimento della lercanidipina (circa 40%) e ne ha diminuito la velocità di assorbimento ( $t_{max}$  ritardato da 1,75 a 3 ore). Non sono state riportate variazioni nelle concentrazioni del midazolam.

### Metoprololo

In caso di co-somministrazione della lercanidipina e del metoprololo – un  $\beta$ -bloccante eliminato principalmente dal fegato – la biodisponibilità del metoprololo è rimasta invariata, mentre quella della lercanidipina si è ridotta del 50%. Questo effetto potrebbe essere dovuto alla riduzione del flusso sanguigno epatico causato dai  $\beta$ -bloccanti, pertanto potrebbe verificarsi anche con altri farmaci di questa classe. Di conseguenza, la lercanidipina può essere usata in modo sicuro contemporaneamente ai bloccanti dei recettori  $\beta$ -adrenergici ma potrebbe essere richiesto un aggiustamento della dose.

### Digossina

In pazienti sottoposti a trattamento cronico con  $\beta$ -metildigossina, la co-somministrazione di 20 mg di lercanidipina non ha evidenziato alcuna interazione farmacocinetica. Tuttavia è stato osservato un incremento medio del 33% della  $C_{max}$  della digossina, mentre l'AUC e la clearance renale non sono state significativamente modificate. I pazienti in concomitante trattamento con la digossina dovrebbero essere monitorati attentamente per individuare eventuali segni di tossicità da digossina.

### **Uso concomitante con altri medicinali**

#### Fluoxetina

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

#### Cimetidina

I livelli plasmatici della lercanidipina non subiscono variazioni significative nei pazienti in trattamento concomitante con 800 mg di cimetidina al giorno, tuttavia è necessario prestare attenzione in caso di dosi superiori, in quanto possono verificarsi aumenti sia della biodisponibilità della lercanidipina che del suo effetto ipotensivo.

#### Simvastatina

In seguito alla co-somministrazione ripetuta di una dose di 20 mg di lercanidipina con 40 mg di simvastatina, l'AUC di lercanidipina non è stata significativamente modificata, mentre l'AUC della simvastatina è aumentata del 56% e quella del suo metabolita attivo  $\beta$ -idrossiacido del 28%. È poco probabile che questi cambiamenti siano di rilevanza clinica. Somministrando lercanidipina al mattino e simvastatina la sera, come indicato per questi medicinali, non sono previste interazioni.

#### Warfarin

La co-somministrazione di 20 mg della lercanidipina assunta da volontari sani a digiuno non altera la farmacocinetica del warfarin.

#### Diuretici e ACE-inibitori

Lercanidipina è stata somministrata in sicurezza con diuretici e ACE-inibitori.

#### Altri medicinali che influiscono sulla pressione arteriosa

Come per tutti i medicinali antipertensivi, si può osservare un aumento dell'effetto ipotensivo in caso di somministrazione di lercanidipina con altri farmaci che agiscono sulla pressione arteriosa, quali alfa-bloccanti per il trattamento dei sintomi urinari, antidepressivi triciclici, neurolettici. Al contrario, con l'uso concomitante di corticosteroidi si può osservare una riduzione dell'effetto ipotensivo.

#### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

#### *Enalapril*

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

Non sono disponibili prove epidemiologiche definitive sul rischio di teratogenesi 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 la somministrazione di ACE-inibitori non sia considerata essenziale, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza dovrebbero passare ad un trattamento con farmaci antiipertensivi alternativi, il cui uso risulti sicuro durante la gravidanza. Non appena la gravidanza viene diagnosticata, interrompere immediatamente il trattamento con gli ACE-inibitori e, se necessario, iniziare una terapia alternativa.

L'esposizione alla terapia con gli ACE-inibitori durante il secondo e il terzo trimestre induce fetotossicità umana (diminuzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo dell'ossificazione cranica) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere il 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 fosse 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 gli ACE-inibitori devono essere strettamente monitorati per verificare l'insorgenza di ipotensione (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Lercanidipina*

Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di lercanidipina in donne in gravidanza. Studi condotti su animali non hanno mostrato effetti teratogeni (vedere paragrafo 5.3), che invece sono stati osservati con l'uso di altri composti diidropiridinici.

Lercanidipina non è raccomandata durante la gravidanza e in donne in età fertile che non utilizzino alcuna contraccezione (vedere paragrafo 4.4).

#### *Associazione enalapril e lercanidipina*

Non esistono o ci sono pochi dati sull'uso dell'associazione enalapril maleato/lercanidipina cloridrato in donne in gravidanza. Studi sugli animali sono insufficienti riguardo la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'uso di Lercaprel è controindicato nel secondo e terzo trimestre di gravidanza. Non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza ed in donne in età fertile che non utilizzano alcuna contraccezione.

### Allattamento

#### *Enalapril*

Limitati dati di farmacocinetica dimostrano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). Sebbene queste concentrazioni sembrano essere clinicamente irrilevanti, l'uso di enalapril in allattamento non è raccomandato 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 abbastanza esperienza clinica.

Nel caso di un neonato più grande, si può considerare l'uso di enalapril nella madre che allatta se ritenuto necessario per lei, ma in questo caso il neonato deve essere seguito per la possibile comparsa di effetti avversi.

#### *Lercanidipina*

Non è noto se lercanidipina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/infanti non può essere escluso. Lercanidipina non deve essere usata durante l'allattamento

#### *Associazione enalapril e lercanidipina*

Di conseguenza, Lercaprel non dovrebbe essere usato durante l'allattamento.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati clinici con lercanidipina. In alcuni pazienti trattati con calcio-antagonisti sono state riportate variazioni biochimiche reversibili nella testa degli spermatozoi, che potrebbero pregiudicare la fecondazione. A fronte di ripetute fecondazioni in-vitro non riuscite, 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**

Lercaprel altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, è consigliabile cautela in quanto possono verificarsi sintomi quali capogiri, astenia, stanchezza e in casi rari sonnolenza (vedere il paragrafo 4.8).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Sintesi del profilo di sicurezza

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

##### Sintesi tabellare delle reazioni avverse

Nella tabella sottostante le reazioni avverse riportate negli studi clinici con somministrazione di Lercaprel 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 e in accordo alla frequenza: molto comune (>1/10), comune (da  $\geq 1/100$  a <1/10), non comune (da  $\geq 1/1000$  a <1/100), raro (da  $\geq 1/10.000$  a <1/1000), molto raro (<1/10.000), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Disturbi del sistema emolinfopoietico</b>	
Non comune:	Trombocitopenia
Raro:	Diminuzione dell'emoglobina
<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:	Capogiri, cefalea
Non comune:	Capogiri posturali
<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:	Vampate di calore, ipotensione
Raro:	Collasso circolatorio
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Comune:	Tosse

Raro:	Secchezza della gola, dolore orofaringeo
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Non comune:	Dolore addominale, stipsi, nausea
Raro:	Dispepsia, edema delle labbra, disturbi alla lingua, diarrea, secchezza delle fauci, gengivite
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Non comune:	Aumento di ALT, aumento di AST
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non comune:	Eritema
Raro:	Angioedema, edema facciale, dermatite, eruzioni cutanee, 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, vampate di calore, edema periferico

*Effetti indesiderati che si verificano in un solo paziente sono riportati sotto la frequenza rara.*

#### Informazioni aggiuntive sui singoli componenti

Le reazioni avverse riportate con uno dei due componenti (enalapril o lercanidipina) possono essere anche potenziali effetti indesiderati di Lercaprel, anche se non sono stati osservati negli studi clinici o durante il periodo post-marketing.

#### Enalapril

Gli effetti indesiderati riportati per l'enalapril sono:

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

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

Raro: neutropenia, diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematokrito, trombocitopenia, agranulocitosi, insufficienza midollare, pancitopenia, linfadenopatia, malattie autoimmuni

##### *Disordini endocrini:*

Non nota: sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)

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

Non comune: ipoglicemia (vedere il paragrafo 4.4)

##### *Disturbi psichiatrici:*

Comune: depressione

Non comune: confusione, nervosismo, insonnia

Raro: anomalie del sogno, disturbi del sonno

##### *Patologie del sistema nervoso:*

Molto comune: capogiro

Comune: cefalea, sincope, alterazione del gusto

Non comune: sonnolenza, parestesia, vertigine

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

Molto comune: visione offuscata

##### *Patologie dell'orecchio e del labirinto:*

Non comune: tinnito

*Patologie cardiache:*

Comune: dolore toracico, disturbi del ritmo cardiaco, angina pectoris, tachicardia

Non comune: palpitazioni, infarto del miocardio o accidente cerebrovascolare\*, possibilmente conseguente all'eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)

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

*Patologie vascolari:*

Comune: ipotensione (inclusa ipotensione ortostatica)

Non comune: vampate di calore, ipotensione ortostatica

Raro: fenomeno di Raynaud

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:*

Molto comune: tosse

Comune: dispnea

Non comune: rinorrea, dolore orofaringeo e disfonia, broncospasmo/asma

Raro: infiltrati polmonari, rinite, alveolite allergica/polmonite eosinofila

*Patologie gastrointestinali:*

Molto comune: nausea

Comune: diarrea, dolore addominale

Non comune: ileo, pancreatite, vomito, dispepsia, stipsi, anoressia, irritazione gastrica, secchezza delle fauci, ulcera peptica

Raro: stomatite/ulcerazioni aftose, glossite

Molto raro: angioedema intestinale

*Patologie epatobiliari:*

Raro: insufficienza epatica, epatite - sia epatocellulare che colestatica, epatite con necrosi, colestasi (compreso ittero)

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*

Comune: eruzioni cutanee, ipersensibilità/edema angioneurotico: sono stati riportati casi di edema angioneurotico al volto, estremità, labbra, lingua, glottide e/o laringe (vedere il paragrafo 4.4)

Non comune: diaforesi, prurito, orticaria, alopecia

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

È stato riportato un complesso sintomatologico che può includere alcune o tutte le seguenti condizioni: febbre, sierosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, positività per ANA, elevata VES, eosinofilia e leucocitosi. Possibilità di comparsa di eruzioni cutanee, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:*

Non comune: crampi muscolari

*Patologie renali e urinarie:*

Non comune: disfunzione renale, insufficienza renale, proteinuria

Raro: oliguria

*Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:*

Non comune: impotenza

Raro: ginecomastia

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

Molto comune: astenia

Comune: stanchezza  
Non comune: malessere, febbre

*Esami diagnostici:*

Comune: iperkaliemia, aumento della creatininemia  
Non comune: aumento dell'uremia, iponatriemia  
Raro: aumento degli enzimi epatici, aumento della bilirubinemia.

Lercanidipina

Le reazioni avverse al medicinale più comunemente osservate negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing sono state edema periferico, cefalea, vampate di calore, tachicardia e palpitazioni.

*Disturbi del sistema immunitario:*

Raro: ipersensibilità

*Patologie del sistema nervoso:*

Comune: cefalea  
Non comune: capogiro  
Raro: sonnolenza, sincope

*Patologie cardiache:*

Comune: tachicardia, palpitazioni  
Raro: angina pectoris

*Patologie vascolari:*

Comune: vampate di calore  
Non comune: ipotensione

*Patologie gastrointestinali:*

Non comune: nausea, dispepsia, dolore alla parte superiore dell'addome  
Raro: vomito, diarrea  
Non nota: ipertrofia gengivale<sup>1</sup>, effluente peritoneale torbido<sup>1</sup>

*Patologie epatobiliari:*

Non noto: aumento delle transaminasi sieriche<sup>1</sup>

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*

Non comune: eruzione cutanea, prurito  
Raro: orticaria  
Non nota: angioedema<sup>1</sup>

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:*

Non comune: mialgia

*Patologie renali e urinarie:*

Non comune: poliuria  
Raro: pollachiuria

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

Comune: edema periferico  
Non comune: astenia, affaticamento  
Raro: dolore toracico

<sup>1</sup>reazioni avverse provenienti dalle segnalazioni spontanee nell'esperienza post-marketing in tutto il mondo

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

#### 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

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

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

I sintomi più importanti di sovradosaggio riportati con enalapril fino ad oggi sono una marcata ipotensione (che inizia circa sei ore dopo l'ingestione delle compresse), concomitante con un blocco del sistema renina-angiotensina e stupore. I sintomi associati a sovradosaggio da ACE-inibitori possono comprendere shock circolatorio, disturbi elettrolitici, 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 a dosi terapeutiche.

Come con altre diidropiridine, il sovradosaggio di lercanidipina potrebbe causare eccessiva vasodilatazione periferica con marcata ipotensione e tachicardia riflessa. Tuttavia, a dosi molto elevate, la selettività periferica potrebbe perdersi, causando bradicardia e un effetto inotropo negativo. Le reazioni avverse al farmaco più comuni associate a casi di sovradosaggio sono state ipotensione, capogiri, cefalea e palpitazioni.

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

Il trattamento raccomandato per il sovradosaggio da enalapril è l'infusione endovenosa di soluzione salina. In presenza di ipotensione, il paziente deve essere messo in posizione anti-shock. Se disponibile, si può anche prendere in considerazione il trattamento con infusione di angiotensina II e/o catecolamine per via endovenosa. Se l'ingestione delle compresse è recente, si devono adottare misure adeguate all'eliminazione dell'enalapril maleato (es. induzione del vomito, lavanda gastrica, somministrazione di assorbenti o solfato di sodio). L'enalaprilato può essere rimosso dalla circolazione tramite emodialisi (vedere il paragrafo 4.4). L'applicazione di pacemaker è indicata in caso di bradicardia resistente alla terapia. I segni vitali, gli elettroliti sierici e la creatinina devono essere monitorati continuamente.

Con lercanidipina, l'ipotensione clinicamente significativa richiede un supporto cardiovascolare attivo, incluso frequente monitoraggio della funzione cardiaca e respiratoria, sollevamento delle estremità e attenzione al volume dei fluidi circolanti e all'eliminazione dell'urina. Considerato il prolungato effetto farmacologico di lercanidipina, è fondamentale che lo stato cardiovascolare del paziente sia monitorato per almeno 24 ore. Dal momento che il prodotto presenta un elevato legame alle proteine, è improbabile che la dialisi risulti efficace. I pazienti per cui si preveda un'intossicazione da moderata a grave devono essere osservati in un contesto di alto grado di assistenza.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori e calcio-antagonisti: enalapril e lercanidipina.

Codice ATC: C09BB02

Lercaprel è un'associazione fissa di un ACE-inibitore (enalapril) ed un calcio-antagonista (lercanidipina), due farmaci antiipertensivi con meccanismo d'azione complementare per controllare la pressione sanguigna nei pazienti con ipertensione essenziale.

### Enalapril

L'enalapril maleato è il sale maleato dell'enalapril, un derivato di due aminoacidi, la L-alanina e la L-prolina. L'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) è una peptidil dipeptidasi che catalizza la conversione dell'angiotensina I nella sostanza ad azione pressoria, angiotensina II. Dopo l'assorbimento, l'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 reninica plasmatica (dovuto alla rimozione del feedback negativo esercitato sul rilascio della renina) ed una diminuzione della secrezione di aldosterone.

Poiché l'ACE è identico alla chininasi II, l'enalapril può anche inibire la degradazione della bradichinina, un potente peptide vasodilatatore. Tuttavia, il ruolo di questo meccanismo negli effetti terapeutici dell'enalapril non è ancora noto.

Sebbene il meccanismo secondo cui l'enalapril abbassa la pressione arteriosa viene primariamente attribuito alla soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, l'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 clinostatismo che ortostatismo, senza un significativo aumento della frequenza cardiaca.

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

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

Da studi emodinamici condotti in pazienti con ipertensione essenziale, è emerso che la riduzione della pressione arteriosa è associata ad una riduzione delle resistenze arteriose periferiche, con aumento della portata cardiaca e nessuna o minima variazione 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. Tuttavia, nei pazienti con ridotta velocità di filtrazione glomerulare prima del trattamento, tale velocità è generalmente aumentata.

In studi clinici a breve termine condotti in pazienti diabetici e non diabetici nefropatici, dopo la somministrazione di enalapril sono state osservate diminuzioni dell'albuminuria, dell'escrezione urinaria di IgG e della proteinuria totale.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan 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 stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti 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 stato 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 aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

### Lercanidipina

La lercanidipina è un calcio-antagonista del gruppo delle diidropiridine ed inibisce il flusso del calcio attraverso la membrana cellulare della muscolatura liscia e cardiaca. Il meccanismo della sua azione antiipertensiva è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vascolare, con conseguente riduzione delle resistenze periferiche totali. Nonostante la sua breve emivita plasmatica, la lercanidipina grazie al suo elevato coefficiente di ripartizione nella membrana, è dotata di un'attività antiipertensiva prolungata e non provoca effetti inotropi negativi a fronte della sua elevata selettività vascolare.

Poiché la vasodilatazione indotta dalla lercanidipina avviene in maniera graduale, soltanto raramente nei pazienti ipertesi si è verificata ipotensione acuta con tachicardia riflessa.

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

### 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.

#### - Lercaprel 10 mg/10 mg

In uno studio clinico di fase III condotto in doppio-cieco in 342 pazienti non adeguatamente controllati da una monoterapia con lercanidipina 10 mg (PAD, pressione arteriosa diastolica, in posizione seduta 95-114 mmHg e PAS, pressione arteriosa sistolica, 140-189 mmHg), dopo 12 settimane di trattamento in doppio cieco, la riduzione della pressione arteriosa sistolica è stata superiore di 5,4 mmHg con la combinazione enalapril 10 mg/lercanidipina 10 mg 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 percentuale di pazienti significativamente più alta 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 una titolazione di enalapril 20 mg/lercanidipina 10 mg era consentita 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.

#### - Lercaprel 20 mg/10 mg

In uno studio clinico di fase III condotto in doppio cieco in 327 pazienti non adeguatamente controllati da una monoterapia con enalapril 20 mg (PAD, pressione arteriosa diastolica in posizione seduta 95-114 mmHg e PAS, pressione arteriosa sistolica 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 in 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 è risultata superiore in misura non statisticamente significativa 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 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%,  $p = 0.325$ ).

#### - Lercaprel 20mg/20mg

In un studio fattoriale in doppio cieco randomizzato con controllo attivo e placebo, condotto su 1.039 pazienti con ipertensione moderata (valori pressori misurati in posizione seduta nello studio medico di PAD: 100-109 mmHg, PAS < 180 mmHg e valori pressori domiciliari di PAD  $\geq 85$  mmHg), i pazienti in trattamento con enalapril 20 mg/lercanidipina 20 mg avevano riduzioni significativamente maggiori di PAS e PAD, sia misurata a domicilio sia misurata nello studio medico, rispetto al placebo ( $p < 0,001$ ). Differenze clinicamente rilevanti nella variazione rispetto al basale di PAD misurata nello studio medico sono state osservate fra la terapia di combinazione 20 mg/20 mg (-15,2 mmHg,  $n = 113$ ) in confronto ad enalapril 20 mg (-11,3 mmHg,  $p = 0.004$ ,  $n = 113$ ) o lercanidipina 20 mg da sola (-13,0 mmHg,  $p = 0,092$ ,  $n = 113$ ). Allo stesso modo, differenze clinicamente rilevanti sono state osservate nella variazione rispetto al basale a valle della PAS misurata nello studio medico tra la terapia di combinazione 20 mg/20 mg (-19,2 mmHg) rispetto a lercanidipina 20 mg (-13,0 mmHg,  $p = 0.002$ ) o enalapril 20 mg da solo (-15,3 mmHg,  $p = 0,055$ ). Differenze clinicamente rilevanti sono state anche osservate per PAS e PAD domiciliari. Un significativo aumento della percentuale dei responders è stato osservato per la PAD (75%) e la PAS (71%) per i pazienti in trattamento con la terapia di combinazione 20 mg/20 mg 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 somministrazione concomitante di enalapril e lercanidipina.

### Proprietà farmacocinetiche dell'enalapril

#### Assorbimento

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

#### Distribuzione

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

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

#### Biotrasformazione

Oltre alla conversione in enalaprilato, non vi sono prove significative di metabolismo dell'enalapril.

#### Eliminazione

L'enalaprilato viene eliminato principalmente per via renale. I principali componenti nelle urine sono l'enalaprilato, che rappresenta il 40% della dose, e l'enalapril immodificato (circa il 20%).

#### Insufficienza renale

L'esposizione all'enalapril e all'enalaprilato aumenta nei pazienti affetti da insufficienza renale. Nei pazienti con lieve-moderata insufficienza renale (clearance della creatinina 40-60 ml/min), l'AUC allo stato stazionario dell'enalaprilato è risultata circa due volte superiore rispetto a quella di pazienti con normale funzionalità renale dopo la somministrazione di 5 mg una volta al giorno. In presenza di grave insufficienza 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 dell'enalaprilato dopo dosi multiple di enalapril maleato viene prolungata ed aumenta il tempo di raggiungimento dello stato stazionario (vedere il paragrafo 4.2). L'enalaprilato può essere rimosso dal circolo generale mediante emodialisi. La clearance di dialisi è di 62 ml/min.

#### Allattamento

Dopo una singola dose orale di 20 mg somministrata dopo il parto a cinque donne, il picco plasmatico medio di enalapril nel latte era 1,7  $\mu\text{g/l}$  (range 0,54-5,9  $\mu\text{g/l}$ ) tra le 4 e 6 ore dopo la somministrazione. Il picco plasmatico medio di enalaprilato era 1,7  $\mu\text{g/l}$  (range 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 lo 0,16% della dose materna aggiustata al peso. Una donna che assume enalapril alla dose di 10 mg al giorno per via orale per 11 mesi ha 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. La quantità totale di enalapril ed enalaprilato rilevata nel latte durante le 24 ore è stato 1,44  $\mu\text{g/l}$  e 0,63  $\mu\text{g/l}$  rispettivamente. I livelli di enalaprilato nel latte non erano rilevabili ( $<0,2$   $\mu\text{g/l}$ ) 4 ore dopo una singola dose da 5 mg di enalapril in una madre e 10 mg in due madri; i livelli di enalapril non sono stati determinati.

#### Proprietà farmacocinetiche della lercanidipina

##### Assorbimento

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

I due enantiomeri della lercanidipina mostrano un profilo dei livelli plasmatici simile: il tempo necessario per ottenere la massima concentrazione plasmatica è identico, la concentrazione massima plasmatica e l'AUC sono, in media, 1.2 volte più elevate per l'enantiomero (S). L'emivita di eliminazione dei due enantiomeri è essenzialmente la stessa. Non è stata osservata interconversione "in vivo" degli enantiomeri.

A causa dell'elevato metabolismo di primo passaggio, la biodisponibilità assoluta della lercanidipina, somministrata per via orale a pazienti a stomaco pieno è di circa il 10%; si riduce ad un terzo quando somministrata a volontari sani a digiuno.

La disponibilità orale della 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 della lercanidipina alle proteine plasmatiche supera il 98%. Nei pazienti affetti da gravi disfunzioni renali o epatiche, i livelli proteici nel plasma sono ridotti e la frazione libera del farmaco potrebbe aumentare.

##### Biotrasformazione

La lercanidipina viene largamente metabolizzata da CYP3A4; il farmaco non è stato riscontrato nelle urine o nelle feci. Esso viene principalmente convertito in metaboliti inattivi e circa il 50% della dose viene eliminata nelle urine.

Esperimenti "in vitro" con microsomi di fegato umano hanno dimostrato che la lercanidipina esercita una modesta inibizione dei due enzimi CYP3A4 e CYP2D6 a concentrazioni 160 e 40 volte più elevate di quelle raggiunte al picco nel plasma dopo somministrazione di una dose di 20 mg.

Inoltre, gli studi di interazione nell'uomo hanno mostrato che la lercanidipina non modifica i livelli plasmatici del midazolam, un tipico substrato di CYP3A4, o del metoprololo, un tipico substrato di CYP2D6. Per tale motivo, alle dosi terapeutiche non è previsto che la 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 non direttamente proporzionali alla dose (cinetica non lineare). Dopo 10, 20 o 40 mg, sono state osservate concentrazioni plasmatiche di picco in rapporto di 1:3:8 e AUC in rapporto di 1:4:18, che indicano una saturazione progressiva 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 lieve-moderata insufficienza renale o epatica, il comportamento farmacocinetico della lercanidipina si è rivelato simile a quello osservato nella popolazione generale dei pazienti. Nei pazienti affetti da grave insufficienza renale o in pazienti dializzati sono stati riscontrati livelli più elevati del farmaco (circa 70%). In pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave, è probabile un aumento della biodisponibilità sistemica della 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), sono disponibili i seguenti dati.

#### Enalapril

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Studi sulla tossicità riproduttiva indicano che l'enalapril ha dimostrato di non avere effetti sulla fertilità e sulle funzioni riproduttive nei ratti e di non sviluppare alcun effetto 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. La categoria degli ACE-inibitori ha mostrato di indurre effetti avversi sullo sviluppo fetale finale, con conseguente morte fetale 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 parzialmente attribuite ad un'azione diretta degli ACE-inibitori sul sistema renina-angiotensina del feto e in parte all'ischemia dovuta a ipotensione materna, nonché a diminuzioni del flusso sanguigno fetale-placentare e del passaggio di ossigeno/sostanze nutritive al feto.

#### Lercanidipina

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione.

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

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo:*

lattosio monoidrato  
cellulosa microcristallina  
sodio carbossimetilamido tipo A  
povidone K 30  
sodio idrogeno carbonato  
magnesio stearato

*Film di rivestimento:*

ipromellosa 5 cP  
titanio diossido (E171)  
talco  
macrogol 6000  
giallo chinolina (E104)  
ferro ossido giallo (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità. Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

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

Blister in poliammide-alluminio-PVC/alluminio.  
Confezioni da 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

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

INNOVA PHARMA S.p.A. – Via Matteo Civitali 1 – 20148 Milano.

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

LERCAPREL 20 mg/10 mg compresse rivestite con film – 7 compresse	AIC n. 038565127
LERCAPREL 20 mg/10 mg compresse rivestite con film – 14 compresse	AIC n. 038565139
LERCAPREL 20 mg/10 mg compresse rivestite con film – 28 compresse	AIC n. 038565141
LERCAPREL 20 mg/10 mg compresse rivestite con film – 30 compresse	AIC n. 038565154
LERCAPREL 20 mg/10 mg compresse rivestite con film – 35 compresse	AIC n. 038565166
LERCAPREL 20 mg/10 mg compresse rivestite con film – 42 compresse	AIC n. 038565178
LERCAPREL 20 mg/10 mg compresse rivestite con film – 50 compresse	AIC n. 038565180
LERCAPREL 20 mg/10 mg compresse rivestite con film – 56 compresse	AIC n. 038565192
LERCAPREL 20 mg/10 mg compresse rivestite con film – 90 compresse	AIC n. 038565204
LERCAPREL 20 mg/10 mg compresse rivestite con film – 98 compresse	AIC n. 038565216
LERCAPREL 20 mg/10 mg compresse rivestite con film – 100 compresse	AIC n. 038565228

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

Data della prima autorizzazione: 12 febbraio 2009

Data del rinnovo più recente: 25 luglio 2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lercaprel 20 mg/20 mg compresse rivestite con film.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di enalapril maleato (pari a 15.29 mg di enalapril) e 20 mg di lercanidipina cloridrato (pari a 18.88 mg di lercanidipina).

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa contiene 204 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse arancioni, circolari, biconvesse, di 12 mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale come terapia sostitutiva nei pazienti adulti la cui pressione sanguigna è adeguatamente controllata con 20 mg di enalapril e 20 mg di lercanidipina somministrate contemporaneamente in 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.

##### *Anziani:*

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

##### *Pazienti con compromissione renale:*

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

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

Lercaprel è controindicato in caso di grave insufficienza epatica. Si raccomanda particolare cautela all'inizio del trattamento in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata.

##### *Popolazione pediatrica:*

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Lercaprel nella popolazione pediatrica per l'indicazione dell'ipertensione.

##### Modo di somministrazione

*Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale.*

- Il trattamento deve essere somministrato preferibilmente 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

- Ipersensibilità ad un ACE-inibitore o ad un calcio-antagonista diidropiridinico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- 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).
- Ostruzione all'eiezione ventricolare sinistra.
- Insufficienza cardiaca congestizia non trattata.
- Angina pectoris instabile o infarto miocardico recente (avvenuto da meno di un mese).
- Grave compromissione epatica.
- Grave compromissione renale (GFR < 30 ml/min), compresi pazienti sottoposti a dialisi.
- Trattamento concomitante con:
  - potenti inibitori di CYP3A4 (vedere il paragrafo 4.5)
  - ciclosporina (vedere il paragrafo 4.5)
  - pompelmo o succo di pompelmo (vedere il paragrafo 4.5).
- Uso concomitante con una terapia a base di sacubitril/valsartan. Il trattamento con enalapril non deve essere iniziato prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

L'uso concomitante di Lercaprel con prodotti contenenti aliskiren è controindicato in pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### Ipotensione sintomatica

L'ipotensione sintomatica è stata raramente osservata in pazienti con ipertensione non complicata. Nei pazienti ipertesi trattati con l'enalapril, è più probabile che l'ipotensione sintomatica si verifichi se il paziente è ipovolemico, ad esempio in caso di terapia con diuretici, limitazione del sale nella dieta, dialisi, diarrea o vomito (vedere il 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 accada nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca più grave, a seguito dell'uso di elevate dosi di diuretici dell'ansa, iponatremia o insufficienza renale. In questi pazienti, la terapia deve essere iniziata sotto controllo medico ed i pazienti devono essere seguiti attentamente in caso di aggiustamento della dose di enalapril e/o del diuretico. Considerazioni simili si applicano 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 incidente cerebrovascolare.

Qualora dovesse verificarsi 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'espansione della volemia.

In alcuni pazienti affetti da insufficienza cardiaca con pressione arteriosa normale o ridotta, la somministrazione di enalapril può provocare 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 dell'enalapril.

#### Sindromi da disfunzione del nodo del seno

Si raccomanda cautela nell'uso della lercanidipina in pazienti affetti da sindromi da disfunzione del nodo del seno (se non è impiantato un pacemaker).

### Disfunzione ventricolare sinistra

Sebbene studi controllati di emodinamica non abbiano dimostrato alcuna compromissione della funzione ventricolare, è necessario prestare cautela in pazienti affetti da disfunzione ventricolare sinistra.

### Ischemia cardiaca

È stato evidenziato che i pazienti affetti da ischemia cardiaca hanno un elevato rischio cardiovascolare durante il trattamento con alcune diidropiridine a breve durata d'azione. Sebbene la 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, questi attacchi possono verificarsi con maggiore frequenza, durata o gravità. Potrebbero essere osservati isolati casi di infarto miocardico (vedere il paragrafo 4.8).

### Uso in caso di compromissione renale

È richiesta particolare cautela durante la fase iniziale del trattamento con l'enalapril in pazienti con insufficienza renale lieve-moderata. Il monitoraggio di routine di potassio e creatinina nel siero fanno parte della normale pratica medica per questi pazienti.

Insufficienza renale è stata riportata in associazione con enalapril, soprattutto in pazienti affetti da grave disfunzione cardiaca o patologia renale latente, compresa la stenosi dell'arteria renale. Se tempestivamente riconosciuta e adeguatamente trattata, l'insufficienza renale quando associata a una terapia con l'enalapril risulta generalmente reversibile.

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

### Ipertensione renovascolare

C'è un aumentato rischio di ipotensione e insufficienza renale quando pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria di un solo rene funzionante sono trattati con ACE-inibitori. La perdita della funzione renale verificarsi solo con lievi alterazioni 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 esiste esperienza clinica riguardo l'uso della lercanidipina o dell'enalapril in pazienti recentemente sottoposti a trapianto di rene. Il trattamento con Lercaprel non è quindi raccomandato.

### Insufficienza epatica

L'effetto antiipertensivo della lercanidipina può risultare potenziato nei pazienti affetti da insufficienza epatica.

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 stanno ricevendo ACE-inibitori che sviluppano ittero o marcato innalzamento degli enzimi epatici dovrebbero interrompere l'assunzione dell'ACE-inibitore e ricevere assistenza medica adeguata.

### Dialisi peritoneale

Lercanidipina è stata associata allo sviluppo di un fluido peritoneale torbido in pazienti sottoposti a dialisi peritoneale. La torbidità è dovuta ad una maggiore concentrazione di trigliceridi nel fluido peritoneale. Sebbene il meccanismo sia sconosciuto, la torbidità tende a risolversi subito dopo la sospensione di lercanidipina. Questa è un'associazione importante da riconoscere poiché il fluido peritoneale torbido può essere confuso con una peritonite infettiva con conseguente ospedalizzazione non necessaria e terapia antibiotica empirica.

### Neutropenia/agranulocitosi

Neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia sono state riscontrate in pazienti che ricevevano gli ACE-inibitori. Nei pazienti con funzionalità renale normale e senza particolari fattori di rischio, raramente si verifica neutropenia. L'enalapril deve essere usato con estrema cautela nei pazienti affetti da collagenopatie vascolari, in terapia immunosoppressiva, in trattamento con allopurinolo, procainamide o con una combinazione di questi fattori complicanti, particolarmente se vi è una preesistente funzionalità renale compromessa. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato gravi infezioni che alcune volte non hanno risposto a terapia antibiotica intensiva. Se l'enalapril viene usato in tali pazienti, si consiglia il monitoraggio periodico della conta dei globuli bianchi ed i pazienti devono essere informati della necessità di riferire qualsiasi segno di infezione.

#### Ipersensibilità/edema angioneurotico

Sono stati riportati casi di edema angioneurotico del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe in pazienti trattati con gli ACE-inibitori, incluso l'enalapril. Questo può accadere in qualsiasi momento durante la terapia. In questi casi, l'uso dell'enalapril dovrebbe essere interrotto prontamente e dovrebbe essere istituito un appropriato monitoraggio per assicurare la risoluzione dei sintomi prima della dimissione del paziente. Anche in quei casi dove era coinvolto il gonfiore della sola lingua, senza sofferenza respiratoria, i pazienti possono richiedere un'osservazione prolungata poiché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente.

Molto raramente sono riportati eventi fatali dovuti ad angioedema associato con edema laringeo o edema della lingua. È più probabile che provino ostruzione delle vie respiratorie i pazienti con il coinvolgimento della lingua, glottide o laringe, specialmente quelli con storia di chirurgia respiratoria.

Qualora vi sia il coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe che possa provocare l'ostruzione delle vie respiratorie, si dovrebbe somministrare prontamente un'adeguata terapia che può includere somministrazione sottocutanea di adrenalina diluizione 1:1000 (da 0,3 ml a 0,5 ml) e/o adottare tutte le misure necessarie a garantire la pervietà delle vie aeree.

Nei pazienti di colore che ricevono ACE-inibitori è stata riportata 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 essere maggiormente esposti al rischio di angioedema durante la somministrazione di un ACE-inibitore (vedere il paragrafo 4.3).

L'uso concomitante di ACE-inibitori con sacubitril/valsartan è controindicato per via del maggiore rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di enalapril. Il trattamento con enalapril non deve essere iniziato prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di ACE-inibitori con racecadotril, inibitori di mTOR (ad esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptina può causare un maggiore rischio di angioedema (ad esempio gonfiore delle vie aeree o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda cautela quando un paziente che assume già un ACE-inibitore inizia un trattamento con racecadotril, inibitori di mTOR (ad esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptina.

#### Reazioni anafilattoidi durante la desensibilizzazione da imenotteri

Raramente pazienti che ricevono ACE inibitori durante la desensibilizzazione con veleno di imenotteri hanno sperimentato reazioni anafilattoidi pericolose per la vita. Tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente la terapia con l'ACE-inibitore prima di ogni trattamento di desensibilizzazione.

#### Reazioni anafilattoidi durante l'aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL)

Raramente in pazienti che ricevevano gli ACE-inibitori durante l'aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato hanno sperimentato reazioni anafilattoidi pericolose per la vita. Tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente la terapia con l'ACE-inibitore prima di ogni aferesi.

#### Ipoglicemia

In pazienti diabetici trattati con agenti antidiabetici orali o insulina, che iniziano un trattamento con ACE-inibitori, devono essere avvisati di controllare attentamente se si verifica ipoglicemia specie durante il primo mese di uso concomitante (vedere il paragrafo 4.5).

### Tosse

È stata osservata tosse con l'uso degli ACE-inibitori. Normalmente tale tosse è di tipo non-produttivo, 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, l'enalapril inibisce la formazione di angiotensina II, secondariamente a un rilascio compensatorio di renina. Se si verifica ipotensione ed è considerata essere conseguenza di questo meccanismo, è possibile correggerla espandendo la volemia.

### Potassio sierico

Gli ACE-inibitori possono causare iperkaliemia perché inibiscono il rilascio di aldosterone. L'effetto è generalmente non significativo nei pazienti con funzionalità renale normale. Tuttavia, nei pazienti con compromissione della funzionalità renale e/o che assumono integratori di potassio (inclusi sostituti del sale), diuretici risparmiatori di potassio, trimetoprim o cotrimossazolo, anche noto come trimetoprim/sulfametossazolo, e in particolare antagonisti dell'aldosterone o antagonisti del recettore dell'angiotensina, può verificarsi iperkaliemia. Diuretici risparmiatori di potassio e antagonisti del recettore dell'angiotensina devono essere usati con cautela nei pazienti trattati con ACE-inibitori e devono essere monitorati potassio sierico e funzionalità renale (vedere paragrafo 4.5).

### Litio

L'uso combinato di litio ed enalapril non è generalmente raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

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

Vi sono prove che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplico blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia del duplico 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 di CYP3A4

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

### Differenze etniche

Come per gli altri ACE-inibitori, l'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 di renina nel plasma sono inferiori nella popolazione ipertesa di colore.

### Gravidanza

L'uso di Lercaprel non è raccomandato durante la gravidanza.

Il trattamento con gli ACE-inibitori, come l'enalapril, non deve essere iniziato 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 con farmaci antiipertensivi alternativi, il cui uso risulti sicuro durante la 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 i paragrafi 4.3 e 4.6).

Anche l'uso della lercanidipina non è raccomandato durante la gravidanza o in donne che potrebbero essere in gravidanza (vedere il paragrafo 4.6).

#### Allattamento

L'uso di Lercaprel non è raccomandato 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 il paragrafo 4.5).

#### Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere Lercaprel.

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

L'effetto antiipertensivo di Lercaprel 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.

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

##### Medicinali che aumentano il rischio di angioedema

L'uso concomitante di ACE-inibitori e sacubitril/valsartan è controindicato, in quanto aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'uso concomitante di ACE-inibitori con racecadotril, inibitori di mTOR (ad esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptina può causare un maggiore rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

##### 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 (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, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio

Sebbene generalmente il potassio sierico resti entro i limiti normali, alcuni pazienti trattati con enalapril possono manifestare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori di potassio (ad esempio spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono portare a un significativo aumento del livello di potassio sierico. È necessaria cautela anche in caso di somministrazione concomitante di enalapril con altri agenti che aumentano il potassio sierico, quali trimetoprim e cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo), in quanto trimetoprim è notoriamente in grado di agire come diuretico risparmiatore di potassio come l'amiloride. Pertanto l'associazione di enalapril con i suddetti farmaci non è raccomandata. Se l'uso concomitante è indicato, devono essere usati con cautela e con un monitoraggio frequente del potassio sierico.

##### Ciclosporina

Con l'uso concomitante di ACE-inibitori e ciclosporina può verificarsi iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

##### Eparina

Con l'uso concomitante di ACE-inibitori ed eparina può verificarsi iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

#### 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 l'enalapril (vedere il paragrafo 4.4). Gli effetti ipotensivi possono essere ridotti tramite 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 dell'enalapril. L'uso concomitante di nitroglicerina ed altri nitrati o vasodilatatori può comportare un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa.

#### Litio

In caso di somministrazione concomitante con gli ACE-inibitori, sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare ulteriormente la concentrazione di litio nel siero, con conseguente aumento del rischio di tossicità da litio con ACE-inibitori. L'uso dell'enalapril con il litio non è raccomandato, ma se l'associazione si dimostrasse necessaria, dovrebbe essere effettuato un accurato monitoraggio dei livelli sierici di litio (vedere il paragrafo 4.4).

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

L'uso concomitante di alcuni medicinali anestetici, antidepressivi triciclici ed antipsicotici con gli 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.

L'assunzione concomitante di FANS (inclusi gli inibitori della COX-2) e di antagonisti del recettore dell'angiotensina II o di ACE inibitori esercita un effetto additivo sull'aumento di potassio sierico, e può dare luogo ad un deterioramento della funzionalità renale. Questi effetti sono generalmente reversibili. In rari casi si può verificare insufficienza renale acuta, specialmente in pazienti con funzionalità renale compromessa (come gli anziani o i pazienti con ipovolemia, inclusi i pazienti trattati con diuretici). L'assunzione concomitante 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 comprendono vampate di calore, nausea, vomito e ipotensione) sono state riportate raramente in pazienti sottoposti a terapia con oro iniettabile (aurotiomalato di sodio) e somministrazione concomitante di ACE-inibitori, incluso l'enalapril.

#### Farmaci simpaticomimetici

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

#### Antidiabetici

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante 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 funzionalità renale compromessa (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

#### Alcol

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

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

L'enalapril può essere somministrato con sicurezza insieme all'acido acetilsalicilico (a dosi cardiologiche), ai trombolitici e ai  $\beta$ -bloccanti.

### ***Lercanidipina***

#### ***Controindicazioni dell'uso concomitante***

##### Inibitori di CYP3A4

Poiché lercanidipina viene metabolizzata dall'enzima CYP3A4, la contemporanea somministrazione di inibitori del CYP3A4 può interagire con il metabolismo e l'eliminazione di lercanidipina. Uno studio di interazione con il ketoconazolo, un potente inibitore di CYP3A4, ha mostrato un considerevole aumento dei livelli plasmatici della lercanidipina (un aumento di 15 volte dell'area sotto la curva tempo/concentrazione del farmaco, AUC, e di 8 volte della  $C_{max}$  per l'eutomero S-lercanidipina).

La prescrizione concomitante di lercanidipina con inibitori del CYP3A4 (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir, eritromicina, troleandomicina, claritromicina) deve essere evitata (vedere paragrafo 4.3).

##### Ciclosporina

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

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

##### Pompelmo o succo di pompelmo

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

#### ***Uso concomitante non raccomandato***

##### Induttori di CYP3A4

La somministrazione concomitante della lercanidipina con induttori del CYP3A4 come i farmaci anticonvulsivanti (es. fenitoina, fenobarbital, carbamazepina) e la rifampicina deve essere effettuata con cautela poiché l'effetto antiipertensivo potrebbe essere ridotto e la pressione arteriosa deve essere controllata più frequentemente del solito.

##### Alcol

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

#### ***Precauzioni incluso aggiustamento della dose***

##### Substrati di CYP3A4

Cautela deve essere esercitata quando la lercanidipina viene assunta insieme ad altri substrati del CYP3A4, come la terfenadina, l'astemizolo, i farmaci antiaritmici di classe III come l'amiodarone, la chinidina, il sotalolo.

##### Midazolam

Nei volontari anziani, la concomitante somministrazione orale di midazolam 20 mg ha potenziato l'assorbimento della lercanidipina (circa 40%) e ne ha diminuito la velocità di assorbimento ( $t_{max}$  ritardato da 1,75 a 3 ore). Non sono state riportate variazioni nelle concentrazioni del midazolam.

#### Metoprololo

In caso di co-somministrazione della lercanidipina e del metoprololo – un  $\beta$ -bloccante eliminato principalmente dal fegato – la biodisponibilità del metoprololo è rimasta invariata, mentre quella della lercanidipina si è ridotta del 50%. Questo effetto potrebbe essere dovuto alla riduzione del flusso sanguigno epatico causato dai  $\beta$ -bloccanti, pertanto potrebbe verificarsi anche con altri farmaci di questa classe. Di conseguenza, la lercanidipina può essere usata in modo sicuro contemporaneamente ai bloccanti dei recettori  $\beta$ -adrenergici ma potrebbe essere richiesto un aggiustamento della dose.

#### Digossina

In pazienti sottoposti a trattamento cronico con  $\beta$ -metildigossina, la co-somministrazione di 20 mg di lercanidipina non ha evidenziato alcuna interazione farmacocinetica. Tuttavia è stato osservato un incremento medio del 33% della  $C_{max}$  della digossina, mentre l'AUC e la clearance renale non sono state significativamente modificate. I pazienti in trattamento concomitante con la digossina dovrebbero essere monitorati attentamente per individuare eventuali segni di tossicità da digossina.

#### **Uso concomitante con altri medicinali**

##### Fluoxetina

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

##### Cimetidina

I livelli plasmatici della lercanidipina non subiscono variazioni significative nei pazienti in trattamento concomitante con 800 mg di cimetidina al giorno, tuttavia è necessario prestare attenzione in caso di dosi superiori, in quanto possono verificarsi aumenti sia della biodisponibilità della lercanidipina che del suo effetto ipotensivo.

##### Simvastatina

In seguito alla co-somministrazione ripetuta di una dose di 20 mg di lercanidipina con 40 mg di simvastatina, l'AUC di lercanidipina non è stata significativamente modificata, mentre l'AUC della simvastatina è aumentata del 56% e quella del suo metabolita attivo  $\beta$ -idrossiacido del 28%. È poco probabile che questi cambiamenti siano di rilevanza clinica. Somministrando lercanidipina al mattino e simvastatina la sera, come indicato per questi medicinali, non sono previste interazioni.

##### Warfarin

La co-somministrazione di 20 mg della lercanidipina assunta da volontari sani a digiuno non altera la farmacocinetica del warfarin.

##### Diuretici e ACE-inibitori

Lercanidipina è stata somministrata in sicurezza con diuretici e ACE-inibitori.

##### Altri medicinali che influiscono sulla pressione arteriosa

Come per tutti i medicinali antipertensivi, si può osservare un aumento dell'effetto ipotensivo in caso di somministrazione di lercanidipina con altri farmaci che agiscono sulla pressione arteriosa, quali alfa-bloccanti per il trattamento dei sintomi urinari, antidepressivi triciclici, neurolettici. Al contrario, con l'uso concomitante di corticosteroidi si può osservare una riduzione dell'effetto ipotensivo.

##### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

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

## Gravidanza

### *Enalapril*

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

Non sono disponibili prove epidemiologiche definitive sul rischio di teratogenesi 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 la somministrazione di ACE-inibitori non sia considerata essenziale, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza dovrebbero passare ad un trattamento con farmaci antiipertensivi alternativi, il cui uso risulti sicuro durante la gravidanza. Non appena la gravidanza viene diagnosticata, interrompere immediatamente il trattamento con gli ACE-inibitori e, se necessario, iniziare una terapia alternativa.

L'esposizione alla terapia con gli ACE-inibitori durante il secondo e il terzo trimestre induce fetotossicità umana (diminuzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo dell'ossificazione cranica) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere il 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 fosse 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 gli ACE-inibitori devono essere strettamente monitorati per verificare l'insorgenza di ipotensione (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4).

### *Lercanidipina*

Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di lercanidipina in donne in gravidanza. Studi condotti su animali non hanno mostrato effetti teratogeni (vedere paragrafo 5.3), che invece sono stati osservati con l'uso di altri composti diidropiridinici.

Lercanidipina non è raccomandata durante la gravidanza e in donne in età fertile che non utilizzino alcuna contraccezione (vedere paragrafo 4.4).

### *Associazione enalapril e lercanidipina*

Non esistono o ci sono pochi dati sull'uso dell'associazione enalapril maleato/lercanidipina cloridrato in donne in gravidanza. Studi sugli animali sono insufficienti riguardo la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'uso di Lercaprel è controindicato nel secondo e terzo trimestre di gravidanza. Non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza ed in donne in età fertile che non utilizzano alcuna contraccezione.

## Allattamento

### *Enalapril*

Limitati dati di farmacocinetica dimostrano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). Sebbene queste concentrazioni sembrano essere clinicamente irrilevanti, l'uso di enalapril in allattamento non è raccomandato 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 abbastanza esperienza clinica.

Nel caso di un neonato più grande, si può considerare l'uso di enalapril nella madre che allatta se ritenuto necessario per lei, ma in questo caso il neonato deve essere seguito per la possibile comparsa di effetti avversi.

### *Lercanidipina*

Non è noto se lercanidipina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/infanti non può essere escluso. Lercanidipina non deve essere usata durante l'allattamento

### *Associazione enalapril e lercanidipina*

Di conseguenza, Lercaprel non dovrebbe essere usato durante l'allattamento.

### Fertilità

Non sono disponibili dati clinici con lercanidipina. In alcuni pazienti trattati con calcio-antagonisti sono state riportate variazioni biochimiche reversibili nella testa degli spermatozoi, che potrebbero pregiudicare la fecondazione. A fronte di ripetute fecondazioni in-vitro non riuscite, 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**

Lercaprel altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, è consigliabile cautela in quanto possono verificarsi sintomi quali capogiri, astenia, stanchezza e in casi rari sonnolenza (vedere il paragrafo 4.8).

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Sintesi del profilo di sicurezza

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

#### Sintesi tabellare delle reazioni avverse

Nella tabella sottostante le reazioni avverse riportate negli studi clinici con somministrazione di Lercaprel 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 e in accordo alla frequenza: molto comune (>1/10), comune (da  $\geq 1/100$  a <1/10), non comune (da  $\geq 1/1000$  a <1/100), raro (da  $\geq 1/10.000$  a <1/1000), molto raro (<1/10.000), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Disturbi del sistema emolinfopoietico</b>	
Non comune:	Trombocitopenia
Raro:	Diminuzione dell'emoglobina
<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:	Capogiri, cefalea
Non comune:	Capogiri posturali
<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:	Vampate di calore, ipotensione
Raro:	Collasso circolatorio
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Comune:	Tosse
Raro:	Secchezza della gola, dolore orofaringeo
<b>Patologie gastrointestinali</b>	

Non comune:	Dolore addominale, stipsi, nausea
Raro:	Dispepsia, edema delle labbra, disturbi alla lingua, diarrea, secchezza delle fauci, gengivite
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Non comune:	Aumento di ALT, aumento di AST
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non comune:	Eritema
Raro:	Angioedema, edema facciale, dermatite, eruzioni cutanee, 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, vampate di calore, edema periferico

*Effetti indesiderati che si verificano in un solo paziente sono riportati sotto la frequenza rara.*

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

L'incidenza delle reazioni avverse selezionate ed elencate, frequentemente osservate con enalapril e lercanidipina come monoterapie, vengono mostrate nella tabella sottostante, così come riportate in uno studio clinico fattoriale randomizzato in doppio-cieco:

	Placebo (n=113)	E20 (n=111)	L20 (n=113)	E20/L20 (n=116)
Soggetti con 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%	-
Vampate di calore	-	-	1.8%	0.9%
Eruzioni cutanee	-	0.9%	0.9%	-
Stanchezza	-	-	-	0.9%

#### Informazioni aggiuntive sui singoli componenti.

Le reazioni avverse riportate con uno dei due componenti (enalapril o lercanidipina) possono essere anche potenziali effetti indesiderati di Lercaprel, anche se non sono stati osservati negli studi clinici o durante il periodo post-marketing.

#### Enalapril

Gli effetti indesiderati riportati per l'enalapril sono:

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

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

Raro: neutropenia, diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, trombocitopenia, agranulocitosi, insufficienza midollare, pancitopenia, linfadenopatia, malattie autoimmuni

##### *Disordini endocrini:*

Non nota: sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)

*Disturbi del metabolismo e della nutrizione:*

Non comune: ipoglicemia (vedere il paragrafo 4.4)

*Disturbi psichiatrici:*

Comune: depressione

Non comune: confusione, nervosismo, insonnia

Raro: anomalie del sogno, disturbi del sonno

*Patologie del sistema nervoso:*

Molto comune: capogiro

Comune: cefalea, sincope, alterazione del gusto

Non comune: sonnolenza, parestesia, vertigine

*Patologie dell'occhio:*

Molto comune: visione offuscata

*Patologie dell'orecchio e del labirinto:*

Non comune: tinnito

*Patologie cardiache:*

Comune: dolore toracico, disturbi del ritmo cardiaco, angina pectoris, tachicardia

Non comune: palpitazioni, infarto del miocardio o accidente cerebrovascolare\*, possibilmente conseguente all'eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)

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

*Patologie vascolari:*

Comune: ipotensione (inclusa ipotensione ortostatica)

Non comune: vampate di calore, ipotensione ortostatica

Raro: fenomeno di Raynaud

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:*

Molto comune: tosse

Comune: dispnea

Non comune: rinorrea, dolore orofaringeo e disfonia, broncospasmo/asma

Raro: infiltrati polmonari, rinite, alveolite allergica/polmonite eosinofila

*Patologie gastrointestinali:*

Molto comune: nausea

Comune: diarrea, dolore addominale

Non comune: ileo, pancreatite, vomito, dispepsia, stipsi, anoressia, irritazione gastrica, secchezza delle fauci, ulcera peptica

Raro: stomatite/ulcerazioni aftose, glossite

Molto raro: angioedema intestinale

*Patologie epatobiliari:*

Raro: insufficienza epatica, epatite - sia epatocellulare che colestatica, epatite con necrosi, colestasi (compreso ittero)

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*

Comune: eruzioni cutanee, ipersensibilità/edema angioneurotico: sono stati riportati casi di edema angioneurotico al volto, estremità, labbra, lingua, glottide e/o laringe (vedere il paragrafo 4.4)

Non comune: diaforesi, prurito, orticaria, alopecia

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

È stato riportato un complesso sintomatologico che può includere alcune o tutte le seguenti condizioni: febbre, sierosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, positività per ANA, elevata VES, eosinofilia e leucocitosi. Possibilità di comparsa di eruzioni cutanee, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:*

Non comune: crampi muscolari

*Patologie renali e urinarie:*

Non comune: disfunzione renale, insufficienza renale, proteinuria

Raro: oliguria

*Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:*

Non comune: impotenza

Raro: ginecomastia

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

Molto comune: astenia

Comune: stanchezza

Non comune: malessere, febbre

*Esami diagnostici:*

Comune: iperkaliemia, aumento della creatininemia

Non comune: aumento dell'uremia, iponatriemia

Raro: aumento degli enzimi epatici, aumento della bilirubinemia.

*Lercanidipina*

Le reazioni avverse al medicinale più comunemente osservate negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing sono state edema periferico, cefalea, vampate di calore, tachicardia e palpitazioni.

*Disturbi del sistema immunitario:*

Raro: ipersensibilità

*Patologie del sistema nervoso:*

Comune: cefalea

Non comune: capogiro

Raro: sonnolenza, sincope

*Patologie cardiache:*

Comune: tachicardia, palpitazioni

Raro: angina pectoris

*Patologie vascolari:*

Comune: vampate di calore

Non comune: ipotensione

*Patologie gastrointestinali:*

Non comune: nausea, dispepsia, dolore alla parte superiore dell'addome

Raro: vomito, diarrea

Non nota: ipertrofia gengivale<sup>1</sup>, effluente peritoneale torbido<sup>1</sup>

*Patologie epatobiliari:*

Non noto: aumento delle transaminasi sieriche<sup>1</sup>

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*

Non comune: eruzione cutanea, prurito  
Raro: orticaria  
Non nota: angioedema<sup>1</sup>

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:*  
Non comune: mialgia

*Patologie renali e urinarie:*  
Non comune: poliuria  
Raro: pollachiuria

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:*  
Comune: edema periferico  
Non comune: astenia, affaticamento  
Raro: dolore toracico

<sup>1</sup>reazioni avverse provenienti dalle segnalazioni spontanee nell'esperienza post-marketing in tutto il mondo

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

#### 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

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

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

I sintomi più importanti di sovradosaggio riportati con enalapril fino ad oggi sono una marcata ipotensione (che inizia circa sei ore dopo l'ingestione delle compresse), concomitante con un blocco del sistema renina-angiotensina e stupore. I sintomi associati a sovradosaggio da ACE-inibitori possono comprendere shock circolatorio, disturbi elettrolitici, 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 a dosi terapeutiche.

Come con altre diidropiridine, il sovradosaggio di lercanidipina potrebbe causare eccessiva vasodilatazione periferica con marcata ipotensione e tachicardia riflessa. Tuttavia, a dosi molto elevate, la selettività periferica potrebbe perdersi, causando bradicardia e un effetto inotropo negativo. Le reazioni avverse al farmaco più comuni associate a casi di sovradosaggio sono state ipotensione, capogiri, cefalea e palpitazioni.

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

Il trattamento raccomandato per il sovradosaggio da enalapril è l'infusione endovenosa di soluzione salina. In presenza di ipotensione, il paziente deve essere messo in posizione anti-shock. Se disponibile, si può anche prendere in considerazione il trattamento con infusione di angiotensina II e/o catecolamine per via endovenosa. Se l'ingestione delle compresse è recente, si devono adottare misure adeguate all'eliminazione

dell'enalapril maleato (es. induzione del vomito, lavanda gastrica, somministrazione di assorbenti o solfato di sodio). L'enalaprilato può essere rimosso dalla circolazione tramite emodialisi (vedere il paragrafo 4.4). L'applicazione di pacemaker è indicata in caso di bradicardia resistente alla terapia. I segni vitali, gli elettroliti sierici e le concentrazioni di creatinina devono essere monitorati continuamente.

Con lercanidipina, l'ipotensione clinicamente significativa richiede un supporto cardiovascolare attivo, incluso frequente monitoraggio della funzione cardiaca e respiratoria, sollevamento delle estremità e attenzione al volume dei fluidi circolanti e all'eliminazione dell'urina. Considerata la prolungata azione farmacologica di lercanidipina, è fondamentale che lo stato cardiovascolare del paziente sia monitorato per almeno 24 ore. Dal momento che il prodotto presenta un elevato legame alle proteine, è improbabile che la dialisi risulti efficace. I pazienti per cui si preveda un'intossicazione da moderata a grave devono essere osservati in un contesto di alto grado di assistenza.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori e calcio-antagonisti: enalapril e lercanidipina.

Codice ATC: C09BB02

Lercaprel è un'associazione fissa di un ACE-inibitore (enalapril) ed un calcio-antagonista (lercanidipina), due farmaci antiipertensivi con meccanismo d'azione complementare per controllare la pressione sanguigna nei pazienti con ipertensione essenziale.

#### Enalapril

L'enalapril maleato è il sale maleato dell'enalapril, un derivato di due aminoacidi, la L-alanina e la L-prolina. L'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) è una peptidil dipeptidasi che catalizza la conversione dell'angiotensina I nella sostanza ad azione pressoria, angiotensina II. Dopo l'assorbimento, l'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 reninica plasmatica (dovuto alla rimozione del feedback negativo esercitato sul rilascio della renina) ed una diminuzione della secrezione di aldosterone.

Poiché l'ACE è identico alla chininasi II, l'enalapril può anche inibire la degradazione della bradichinina, un potente peptide vasodilatatore. Tuttavia, il ruolo di questo meccanismo negli effetti terapeutici dell'enalapril non è ancora noto.

Sebbene il meccanismo secondo cui l'enalapril abbassa la pressione arteriosa viene primariamente attribuito alla soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, l'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 clinostatismo che ortostatismo, senza un significativo aumento della frequenza cardiaca.

L'ipotensione ortostatica sintomatica è rara. In alcuni pazienti possono essere necessarie alcune settimane di trattamento prima di ottenere un controllo ottimale della pressione arteriosa. L'interruzione improvvisa dell'enalapril non è associata ad un rapido aumento della pressione arteriosa.

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

Da studi emodinamici condotti in pazienti con ipertensione essenziale, è emerso che la riduzione della pressione arteriosa è associata ad una riduzione delle resistenze arteriose periferiche, con aumento della portata cardiaca e nessuna o minima variazione 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. Tuttavia, nei pazienti con ridotta velocità di filtrazione glomerulare prima del trattamento, tale velocità è generalmente aumentata.

In studi clinici a breve termine condotti in pazienti diabetici e non diabetici nefropatici, dopo la somministrazione di enalapril sono state osservate diminuzioni dell'albuminuria, dell'escrezione urinaria di IgG e della proteinuria totale.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan 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 stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VANEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti 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 stato 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 aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

### Lercanidipina

La lercanidipina è un calcio-antagonista del gruppo delle diidropiridine ed inibisce il flusso del calcio attraverso la membrana cellulare della muscolatura liscia e cardiaca. Il meccanismo della sua azione antiipertensiva è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vascolare, con conseguente riduzione delle resistenze periferiche totali. Nonostante la sua breve emivita plasmatica, la lercanidipina grazie al suo elevato coefficiente di ripartizione nella membrana, è dotata di un'attività antiipertensiva prolungata e non provoca effetti inotropi negativi a fronte della sua elevata selettività vascolare.

Poiché la vasodilatazione indotta dalla lercanidipina avviene in maniera graduale, soltanto raramente nei pazienti ipertesi si è verificata ipotensione acuta con tachicardia riflessa.

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

### 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.

- Lercaprel 10 mg/10 mg

In uno studio clinico di fase III condotto in doppio-cieco in 342 pazienti non adeguatamente controllati da una monoterapia con lercanidipina 10 mg (PAD, pressione arteriosa diastolica, in posizione seduta 95-114 mmHg e PAS, pressione arteriosa sistolica, 140-189 mmHg), dopo 12 settimane di trattamento in doppio

cieco, la riduzione della pressione arteriosa sistolica è stata superiore di 5,4 mmHg con la combinazione enalapril 10 mg/lercanidipina 10 mg 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 percentuale di pazienti significativamente più alta 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 una titolazione di enalapril 20 mg/lercanidipina 10 mg era consentita 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.

#### - Lercaprel 20 mg/10 mg

In uno studio clinico di fase III condotto in doppio-cieco in 327 pazienti non adeguatamente controllati da una monoterapia con enalapril 20 mg (PAD, pressione arteriosa diastolica in posizione seduta 95-114 mmHg e PAS, pressione arteriosa sistolica 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 in 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 è risultata superiore in misura non statisticamente significativa 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 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%,  $p = 0.325$ ).

#### - Lercaprel 20 mg/20 mg

In un studio fattoriale in doppio cieco randomizzato con controllo attivo e placebo, condotto su 1.039 pazienti con ipertensione moderata (valori pressori misurati in posizione seduta nello studio medico di PAD: 100-109 mmHg, PAS  $< 180$  mmHg e valori pressori domiciliari di PAD  $\geq 85$  mmHg), i pazienti in trattamento con enalapril 20 mg/lercanidipina 20 mg avevano riduzioni significativamente maggiori di PAS e PAD, sia misurata a domicilio sia misurata nello studio medico, rispetto al placebo ( $p < 0,001$ ). Differenze clinicamente rilevanti nella variazione rispetto al basale di PAD misurata nello studio medico sono state osservate fra la terapia di combinazione 20 mg/20 mg (-15,2 mmHg  $n = 113$ ) in confronto ad enalapril 20 mg (-11,3 mmHg,  $p = 0.004$ ,  $n = 113$ ) o lercanidipina 20 mg da sola (-13,0 mmHg,  $p = 0,092$ ,  $n = 113$ ). Allo stesso modo, differenze clinicamente rilevanti sono state osservate nella variazione rispetto al basale a valle della PAS misurata nello studio medico tra la terapia di combinazione 20 mg/20 mg (-19,2 mmHg) rispetto a lercanidipina 20 mg (-13,0 mmHg,  $p = 0.002$ ) o enalapril 20 mg da solo (-15,3 mmHg,  $p = 0,055$ ). Differenze clinicamente rilevanti sono state anche osservate per PAS e PAD domiciliari. Un significativo aumento delle percentuali dei responders è stato osservato per la PAD (75%) e la PAS (71 %) per i pazienti in trattamento con la terapia di combinazione 20 mg/20 mg 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 somministrazione concomitante di enalapril e lercanidipina.

### Proprietà farmacocinetiche dell'enalapril

#### Assorbimento

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

#### Distribuzione

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

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

#### Biotrasformazione

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

#### Eliminazione

L'enalaprilato viene eliminato principalmente per via renale. I principali composti nelle urine sono l'enalaprilato, che rappresenta il 40% della dose, e l'enalapril immodificato (circa il 20%).

#### Insufficienza renale

L'esposizione all'enalapril e all'enalaprilato aumenta nei pazienti affetti da insufficienza renale. Nei pazienti con lieve-moderata insufficienza renale (clearance della creatinina 40-60 ml/min), l'AUC allo stato stazionario dell'enalaprilato è risultata circa due volte superiore rispetto a quella di pazienti con normale funzionalità renale dopo la somministrazione di 5 mg una volta al giorno. In presenza di grave insufficienza 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 dell'enalaprilato dopo dosi multiple di enalapril maleato viene prolungata ed aumenta il tempo di raggiungimento dello stato stazionario (vedere il paragrafo 4.2).

L'enalaprilato può essere rimosso dal circolo generale mediante emodialisi. La clearance di dialisi è di 62 ml/min.

#### Allattamento

Dopo una singola dose orale di 20 mg somministrata dopo il parto a cinque donne, il picco plasmatico medio di enalapril nel latte era 1,7  $\mu\text{g/l}$  (range 0,54-5,9  $\mu\text{g/l}$ ) tra le 4 e le 6 ore dopo la somministrazione. Il picco plasmatico medio di enalaprilato era 1,7  $\mu\text{g/l}$  (range 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 lo 0,16% della dose materna aggiustata al peso. Una donna che assume enalapril alla dose di 10 mg al giorno per via orale per 11 mesi ha 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. La quantità totale di enalapril ed enalaprilato rilevata nel latte durante le 24 ore è stata 1,44  $\mu\text{g/l}$  e 0,63  $\mu\text{g/l}$  rispettivamente. I livelli di enalaprilato nel latte non erano rilevabili ( $< 0,2 \mu\text{g/l}$ ) 4 ore dopo una singola dose da 5 mg di enalapril in una madre e 10 mg in due madri; i livelli di enalapril non sono stati determinati.

#### Proprietà farmacocinetiche della lercanidipina

##### Assorbimento

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

I due enantiomeri della lercanidipina mostrano un profilo simile dei livelli plasmatici: il tempo necessario per ottenere la massima concentrazione plasmatica è identico, la concentrazione massima plasmatica e l'AUC sono, in media, 1.2 volte più elevate per l'enantiomero (S). L'emivita di eliminazione dei due enantiomeri è essenzialmente la stessa. Non è stata osservata interconversione *in vivo* degli enantiomeri.

A causa dell'elevato metabolismo di primo passaggio, la biodisponibilità assoluta della lercanidipina, somministrata per via orale a pazienti a stomaco pieno è di circa il 10%; si riduce ad un terzo quando somministrata a volontari sani a digiuno.

La disponibilità orale della 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 della lercanidipina alle proteine plasmatiche supera il 98%. Nei pazienti affetti da gravi disfunzioni renali o epatiche, i livelli proteici nel plasma sono ridotti e la frazione libera del farmaco potrebbe aumentare.

#### Biotrasformazione

La lercanidipina viene largamente metabolizzata da CYP3A4; il farmaco non è stato riscontrato nelle urine o nelle feci. Esso viene principalmente convertito in metaboliti inattivi e circa il 50% della dose viene eliminata nelle urine.

Esperimenti “*in vitro*” con microsomi di fegato umano hanno dimostrato che la lercanidipina esercita una modesta inibizione dei due enzimi CYP3A4 e CYP2D6 a concentrazioni 160 e 40 volte più elevate di quelle raggiunte al picco nel plasma dopo somministrazione di una dose di 20 mg.

Inoltre, gli studi di interazione nell'uomo hanno mostrato che la lercanidipina non modifica i livelli plasmatici del midazolam, un tipico substrato di CYP3A4, o del metoprololo, un tipico substrato di CYP2D6. Per tale motivo, alle dosi terapeutiche non è previsto che la 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 non direttamente proporzionali alla dose (cinetica non lineare). Dopo 10, 20 o 40 mg, sono state osservate concentrazioni plasmatiche di picco in rapporto di 1:3:8 e AUC in rapporto di 1:4:18, che indicano una saturazione progressiva del metabolismo di primo passaggio. Conseguentemente, la disponibilità aumenta con l'aumento della dose.

#### Altre popolazioni speciali

Nei pazienti anziani e nei pazienti affetti da lieve-moderata insufficienza renale o epatica, il comportamento farmacocinetico della lercanidipina si è rivelato simile a quello osservato nella popolazione generale dei pazienti. Nei pazienti affetti da grave insufficienza renale o in pazienti dializzati sono stati riscontrati livelli più elevati del farmaco (circa 70%). In pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave, è probabile un aumento della biodisponibilità sistemica della 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), sono disponibili i seguenti dati.

#### Enalapril

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Studi sulla tossicità riproduttiva indicano che l'enalapril ha dimostrato di non avere effetti sulla fertilità e sulle funzioni riproduttive nei ratti e di non sviluppare alcun effetto 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. La categoria degli ACE-inibitori ha mostrato di indurre effetti avversi sullo sviluppo fetale finale, con conseguente morte fetale 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 parzialmente attribuite ad un'azione diretta degli ACE-inibitori sul sistema renina-angiotensina del feto e in parte all'ischemia dovuta a ipotensione materna, nonché a diminuzioni del flusso sanguigno fetale-placentare e del passaggio di ossigeno/sostanze nutritive al feto.

### Lercanidipina

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione.

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

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo:*

lattosio monoidrato  
cellulosa microcristallina  
sodio carbossimetilamido (tipo A)  
povidone K30  
sodio idrogeno carbonato  
magnesio stearato

#### *Film di rivestimento:*

ipromellosa 5 cP  
titanio diossido (E171)  
macrogol 6000  
ferro ossido giallo (E172)  
talco  
ferro ossido rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità. Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

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

Blister in poliammide-alluminio-PVC/alluminio  
Confezioni da 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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**

INNOVA PHARMA S.p.A. – Via Matteo Civitali 1 – 20148 Milano.

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

LERCAPREL 20 mg/20 mg compresse rivestite con film – 7 compresse	AIC n. 038565230
LERCAPREL 20 mg/20 mg compresse rivestite con film – 14 compresse	AIC n. 038565242
LERCAPREL 20 mg/20 mg compresse rivestite con film – 28 compresse	AIC n. 038565255
LERCAPREL 20 mg/20 mg compresse rivestite con film – 30 compresse	AIC n. 038565267
LERCAPREL 20 mg/20 mg compresse rivestite con film – 35 compresse	AIC n. 038565279
LERCAPREL 20 mg/20 mg compresse rivestite con film – 42 compresse	AIC n. 038565281
LERCAPREL 20 mg/20 mg compresse rivestite con film – 50 compresse	AIC n. 038565293
LERCAPREL 20 mg/20 mg compresse rivestite con film – 56 compresse	AIC n. 038565305
LERCAPREL 20 mg/20 mg compresse rivestite con film – 90 compresse	AIC n. 038565317
LERCAPREL 20 mg/20 mg compresse rivestite con film – 98 compresse	AIC n. 038565329
LERCAPREL 20 mg/20 mg compresse rivestite con film – 100 compresse	AIC n. 038565331

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

Prima autorizzazione: 01 Settembre 2014

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