

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ENALAPRIL E LERCANIDIPINA EG 10 mg/10 mg compresse rivestite con film
ENALAPRIL E LERCANIDIPINA EG 20 mg/10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di enalapril maleato equivalenti a 7,64 mg di enalapril e 10 mg di lercanidipina cloridrato equivalenti a 9,44 mg di lercanidipina.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene 131,0 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa contiene 20 mg di enalapril maleato equivalenti a 15,29 mg di enalapril e 10 mg di lercanidipina cloridrato equivalenti a 9,44 mg di lercanidipina.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene 123,4 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Enalapril e lercanidipina EG 10 mg/10 mg compresse rivestite con film sono compresse ovali, biconvesse, di colore variabile da bianco e biancastro con un diametro da 9,5 x 7,5 mm.

Enalapril e lercanidipina EG 20 mg/10 mg compresse rivestite con film sono compresse rotonde, biconvesse, di colore giallo con un diametro da 9 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

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

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

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

L'associazione fissa Enalapril e lercanidipina EG 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 lercanidipina 10 mg, hanno la possibilità di assumere fino a 20 mg in monoterapia o passare all'associazione fissa Enalapril e lercanidipina EG 10 mg/10 mg.

I pazienti con pressione arteriosa non adeguatamente controllata da una monoterapia con enalapril 20 mg, hanno la possibilità di assumere una dose superiore di enalapril in monoterapia o passare all'associazione fissa Enalapril e lercanidipina EG 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.

Persone anziane

La dose dipende dalla funzionalità renale del paziente (vedere "Uso nel danno renale").

Pazienti con danno renale

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

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

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

Popolazione pediatrica

Non esiste un uso specifico di Enalapril e lercanidipina EG nella popolazione pediatrica nell'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 paragrafi 4.3 e 4.5).

4.3. Controindicazioni

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

Enalapril e lercanidipina EG non deve essere usato in caso di:

- Ipersensibilità ad un ACE inibitore o ad un calcio-antagonista diidropiridinico.
- Anamnesi di angioedema correlato a precedente terapia con un ACE inibitore.
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Ostruzione all'eiezione ventricolare sinistra, inclusa la stenosi aortica.
- Insufficienza cardiaca congestizia non trattata.
- Angina pectoris instabile.
- Infarto miocardico avvenuto da meno di un mese.
- Grave danno renale (clearance della creatinina <30 ml/min), compresi pazienti sottoposti a emodialisi.
- Grave compromissione della funzionalità epatica.
- Trattamento concomitante con:
 - potenti inibitori di CYP3A4 (vedere il paragrafo 4.5)
 - ciclosporina (vedere paragrafo 4.5)
 - succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5)
- L'uso concomitante di Enalapril e lercanidipina EG e medicinali contenenti aliskiren è controindicato in pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipotensione sintomatica

Raramente è stata riscontrata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata. In pazienti ipertesi in terapia con enalapril, l'ipotensione sintomatica è più probabile che si verifichi se il paziente è volume-depleto, ad esempio coloro che sono trattati con diuretici, pazienti a dieta iposodica, pazienti emodializzati, pazienti affetti da diarrea o vomito (vedere paragrafo 4.5). Ipotensione sintomatica è stata osservata in pazienti con insufficienza cardiaca, associata o meno a insufficienza renale. Ciò è più probabile che avvenga in pazienti affetti da un'insufficienza cardiaca di grado più severo, come rispecchiato dalla somministrazione di dosi elevate di diuretici dell'ansa, dall'iponatriemia o dal danno renale. In questi pazienti, la terapia deve essere iniziata sotto controllo medico ed i pazienti debbono essere seguiti attentamente ogni volta che la dose di enalapril e/o del diuretico viene aggiustata. Analoghe considerazioni possono valere per i pazienti con cardiopatia ischemica o disturbi cerebrovascolari nei quali un'eccessiva caduta pressoria può portare a un infarto miocardico o a un evento cerebrovascolare.

Se si manifesta ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, essere sottoposto ad infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Una transitoria risposta ipotensiva non è una controindicazione ad ulteriori dosi, che di solito possono essere somministrate senza difficoltà una volta che la pressione arteriosa è aumentata dopo l'espansione del volume sanguigno.

Il trattamento con enalapril può dar luogo, in alcuni pazienti affetti da insufficienza cardiaca con pressione arteriosa normale o bassa, ad un ulteriore abbassamento pressorio. Tale effetto è previsto e generalmente non costituisce motivo di sospensione del trattamento. Se l'ipotensione diviene sintomatica, può rendersi necessaria una riduzione della posologia e/o l'interruzione del diuretico e/o del trattamento con enalapril.

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenti il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren 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.

Sindrome del nodo del seno

Si raccomanda particolare 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 e ischemia cardiaca

Sebbene studi controllati di emodinamica non abbiano dimostrato alcuna compromissione della funzione ventricolare, è necessario prestare cautela in pazienti affetti da disfunzione ventricolare sinistra durante il trattamento con calcio-antagonisti. 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 paragrafo 4.8).

Uso nel danno renale

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

L'insufficienza renale è stata riportata in associazione con l'enalapril e si è verificata principalmente in pazienti con insufficienza cardiaca grave o patologia renale di base, inclusa la stenosi dell'arteria renale. Se riconosciuta precocemente ed adeguatamente trattata, l'insufficienza renale associata alla terapia con enalapril è solitamente reversibile.

Alcuni pazienti ipertesi senza alcuna apparente patologia renale preesistente hanno sviluppato aumenti dell'urea ematica e della creatinina quando l'enalapril è stato somministrato in concomitanza ad un diuretico. Una riduzione della posologia di enalapril e/o la sospensione del diuretico potrebbero rendersi necessarie. Questa circostanza può chiamare in causa la possibilità di una stenosi dell'arteria renale di base (vedere paragrafo 4.4).

Iperensione renovascolare

In pazienti affetti da stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria dell'unico rene funzionante trattati con ACE-inibitori c'è un rischio aumentato di ipotensione ed insufficienza renale. La perdita di funzione renale può avere luogo anche solo con lievi alterazioni della creatinina sierica. In questi pazienti la terapia deve essere iniziata sotto stretta sorveglianza medica con basse dosi, attenta titolazione e monitoraggio della funzione renale.

Trapianto di rene

Non esiste esperienza clinica riguardo l'uso della lercanidipina o dell'enalapril in pazienti recentemente sottoposti a trapianto di rene. Per questa ragione il trattamento con Enalapril e lercanidipina EG non è raccomandato.

Insufficienza epatica

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

Raramente, il trattamento con ACE inibitori è stato associato ad una sindrome che ha inizio con ittero colestatico o epatite e progredisce fino alla necrosi fulminante e talora alla morte. Il meccanismo di tale sindrome non è noto. I pazienti che assumono ACE-inibitori e sviluppano ittero o marcati aumenti degli enzimi epatici devono interrompere l'ACE-inibitore ed essere sottoposti ad adeguato controllo medico.

Neutropenia/agranulocitosi

In pazienti trattati con ACE inibitori sono stati riscontrati casi di neutropenia/agranulocitosi/trombocitopenia e anemia. Nei pazienti con funzione renale normale e in assenza di altri fattori di complicazione, raramente compare neutropenia. Enalapril deve essere somministrato con estrema cautela a pazienti con collagenopatie, trattati con agenti immunosoppressori, con allopurinolo, procainamide, o che presentino una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in presenza di antecedente compromissione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in pochi casi non hanno risposto a una terapia antibiotica intensiva. Se questi pazienti vengono trattati con enalapril, si raccomanda di eseguire un controllo periodico della conta dei globuli bianchi e di invitarli a segnalare qualunque segno di infezione.

Ipersensibilità/angioedema

Angioedema del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe è stato raramente riportato in pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso enalapril. Può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. In tali casi, enalapril deve essere prontamente sospeso e si deve istituire un appropriato monitoraggio per assicurarsi della completa regressione dei sintomi prima di dimettere il paziente. Anche nei casi in cui l'edema è limitato alla lingua, senza sofferenza respiratoria, il paziente potrebbe richiedere un'osservazione prolungata poiché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi potrebbe non essere sufficiente.

Molto raramente sono stati riportati eventi fatali dovuti ad angioedema associato ad edema della laringe o della lingua. Nei pazienti in cui siano interessate la lingua, la glottide o la laringe, si possono avere ostruzione delle vie aeree, specialmente quelli con un pregresso chirurgico alle vie aeree.

Qualora siano interessate lingua, glottide o laringe, ed è probabile che si verifichi un'ostruzione delle vie aeree, deve essere prontamente somministrata un'appropriata terapia, che può comprendere una soluzione di adrenalina 1:1.000 sottocute (da 0,3 ml a 0,5 ml) e/o deve essere assicurato il mantenimento della pervietà delle vie aeree.

È stato riportato che i pazienti neri che ricevono ACE-inibitori, rispetto a quelli non neri, hanno un'incidenza più elevata di angioedema.

Pazienti con storia di angioedema non correlato a terapia con ACE-inibitori possono essere a rischio aumentato di angioedema durante l'assunzione di un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante di inibitori della mTOR (ad esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus):

I pazienti in trattamento concomitante con inibitori della mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus) possono essere maggiormente a rischio di sviluppare angioedema (ad es. rigonfiamento delle vie aeree o della lingua, associato o meno a compromissione della respirazione) (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni anafilattoidi durante desensibilizzazione agli imenotteri

Raramente, pazienti in terapia con ACE-inibitori hanno riportato reazioni anafilattoidi con pericolo di morte, durante desensibilizzazione con veleno di imenotteri. Queste reazioni possono essere evitate sospendendo temporaneamente il trattamento con l'ACE inibitore prima di ogni desensibilizzazione.

Reazioni anafilattoidi in corso di aferesi LDL

Raramente in pazienti in trattamento con ACE inibitori sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con dextran solfato sono stati riportati casi di reazioni anafilattoidi con rischio di morte. Queste reazioni sono state prevenute sospendendo temporaneamente il trattamento 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 paragrafo 4.5).

Tosse

In seguito alla somministrazione di ACE inibitori è stata riportata la comparsa di tosse. Caratteristicamente questa tosse è secca, persistente e si risolve alla sospensione del trattamento. La tosse indotta dagli ACE inibitori deve essere tenuta in considerazione nel porre la diagnosi differenziale della tosse.

Intervento chirurgico/anestesia

Nei pazienti sottoposti ad interventi di alta chirurgia o durante l'anestesia con agenti che provocano ipotensione, l'enalapril blocca la formazione di angiotensina II secondaria al rilascio compensatorio di renina. Se si manifesta ipotensione e la si ritiene correlata al suddetto meccanismo, può essere corretta mediante espansione della volemia.

Iperpotassiemia

In alcuni pazienti in terapia con ACE inibitori, enalapril incluso, è stato segnalato un aumento delle concentrazioni sieriche di potassio. I fattori di rischio per lo sviluppo di iperpotassiemia includono quelli per l'insufficienza renale, peggioramento della funzione renale, l'età (>70 anni), diabete mellito, eventi ricorrenti in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi

metabolica e l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; o includono quei pazienti che prendono altri farmaci associati ad incremento del potassio sierico (per es. eparina, cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/ sulfametossazolo). L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, particolarmente nei pazienti con funzionalità renale ridotta, può portare ad un aumento significativo del potassio sierico. L'iperpotassiemia può provocare aritmie gravi, talvolta fatali. Qualora fosse indicato l'uso contemporaneo di enalapril ed uno degli agenti sopra menzionati, essi dovrebbero essere usati con cautela e con un frequente monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Litio

L'associazione di litio ed enalapril non è generalmente raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Induttori del 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 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

Non si raccomanda l'uso di Enalapril e lercanidipina EG durante la gravidanza.

Il trattamento con ACE-inibitori, come l'enalapril, non deve essere iniziato durante la gravidanza. A meno che la continuazione della terapia con l'ACE-inibitore non sia considerata essenziale, le pazienti che pianificano una gravidanza devono passare a trattamenti antiipertensivi alternativi, i cui profili di sicurezza per l'uso in gravidanza siano stabiliti. Quando la gravidanza viene confermata, il trattamento con gli ACE-inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se necessario, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere 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 paragrafo 4.6).

Allattamento

L'uso di Enalapril e lercanidipina EG non è raccomandato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Popolazione pediatrica

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

Alcol

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

Lattosio

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere Enalapril e lercanidipina EG.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'effetto antiipertensivo di Enalapril e lercanidipina EG 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

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 o integratori di potassio

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

Diuretici (tiazidici 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 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 agenti antipertensivi

La somministrazione concomitante di questi farmaci può aumentare l'effetto ipotensivo dell'enalapril. La somministrazione contemporanea di nitroglicerina ed altri nitrati o altri vasodilatatori può ridurre ulteriormente la pressione arteriosa.

Litio

Durante la somministrazione concomitante di litio ed ACE-inibitori sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare ulteriormente i livelli del litio ed aumentare il rischio di tossicità da litio con gli ACE-inibitori. La somministrazione di enalapril in corso di trattamento con litio non è raccomandata, tuttavia se ritenuta necessaria, deve essere eseguito un accurato monitoraggio dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4).

Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici/narcotici

La somministrazione concomitante di ACE inibitori e alcuni anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici può provocare un'ulteriore diminuzione della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.4).

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

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

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. Tali 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 funzione renale deve essere monitorata dopo l'inizio della terapia concomitante ed in seguito periodicamente.

Oro

Sono state riferite raramente reazioni nitritoidi (i sintomi comprendono arrossamento del viso, nausea, vomito e ipotensione) in pazienti in terapia con oro per via iniettabile (aurotiomalato di sodio) e trattati contemporaneamente con un ACE-inibitore, compreso enalapril.

Simpaticomimetici

Gli agenti simpaticomimetici possono ridurre l'efficacia antiipertensiva degli ACE inibitori.

Agenti antidiabetici

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE inibitori e farmaci antidiabetici (insulina, agenti ipoglicemizzanti orali) può provocare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante con rischio di ipoglicemia. La comparsa di tale fenomeno sembra essere più probabile durante le prime settimane di trattamento combinato e in pazienti con insufficienza renale (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 in concomitanza ad acido acetilsalicilico (a dosaggi cardiologici), trombolitici e beta-bloccanti.

Inibitori della mTOR (ad esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus)

I pazienti in trattamento concomitante con inibitori della mTOR possono essere maggiormente a rischio di sviluppare angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Cotrimoxazolo (trimetoprim/ sulfametossazolo)

I pazienti in trattamento concomitante con cotrimoxazolo (trimetoprim/sulfametossazolo) possono essere maggiormente a rischio di sviluppare iperpotassiemia (vedere paragrafo 4.4).

Lercanidipina

Inibitori del CYP3A4

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

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

Uno studio di interazione con il ketoconazolo, un potente inibitore del 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).

Ciclosporina

La ciclosporina e la lercanidipina non devono essere utilizzate insieme (vedere paragrafo 4.3).

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

Succo di pompelmo

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

Come per le altre diidropiridine, la lercanidipina è sensibile all'inibizione metabolica causata dal succo di pompelmo, con conseguente aumento della sua disponibilità sistemica e aumento del suo effetto ipotensivo.

Alcol

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

Substrati del CYP3A4

Deve essere esercitata cautela 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 e la chinidina.

Induttori del CYP3A4

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

Digossina

In pazienti in trattamento cronico con β -metildigossina, la co-somministrazione di 20 mg di lercanidipina non ha evidenziato alcuna interazione farmacocinetica. Volontari sani trattati con digossina, dopo somministrazione di 20 mg di lercanidipina, hanno mostrato un incremento medio del 33% della C_{max} della digossina, mentre l'AUC e la clearance renale non sono state significativamente modificate. È opportuno monitorare attentamente pazienti in trattamento concomitante con la digossina per individuare eventuali segni di tossicità da digossina.

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 di lercanidipina e metoprololo – un β -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 β -bloccanti, pertanto potrebbe verificarsi anche con altri farmaci di questa classe. Ciononostante, la lercanidipina può essere usata in modo sicuro contemporaneamente ai bloccanti dei recettori β -adrenergici.

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 della biodisponibilità della lercanidipina e di conseguenza del suo effetto ipotensivo.

Fluoxetina

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

Simvastatina

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

Warfarin

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

Popolazione pediatrica

Sono stati condotti studi di interazione solo con gli 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 paragrafo 4.4). L'uso degli ACE-inibitori (enalapril) è controindicato nel secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Le evidenze epidemiologiche relative al rischio teratogeno in seguito all'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non sono risolutive; non è tuttavia possibile escludere un piccolo aumento del rischio. A meno che la continuazione della terapia con l'ACE-inibitore non sia considerata essenziale, le pazienti che pianificano una gravidanza devono passare a trattamenti antiipertensivi alternativi, i cui profili di sicurezza per l'uso in gravidanza siano stabiliti. Quando la gravidanza viene confermata il trattamento con gli ACE-inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se necessario, deve essere iniziata una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione agli ACE inibitori durante il secondo e terzo trimestre induce fetotossicità umana (diminuzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nella chiusura della fontanella) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3). Si sono verificati casi di oligoidramnios materna, che presumibilmente indica una ridotta funzionalità renale fetale e che può indurre contratture degli arti, deformazioni cranio-facciali e sviluppo di ipoplasia polmonare. Nel caso in cui si sia verificata un'esposizione all'ACE-Inibitore a partire dal 2° trimestre di gravidanza è consigliabile un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri hanno assunto ACE-Inibitori devono essere attentamente monitorati per ipotensione (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4).

Lercanidipina

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

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

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).

Enalapril e lercanidipina EG non deve essere usato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza. Non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza e 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 sembrino essere clinicamente irrilevanti, l'uso di Enalapril e lercanidipina EG durante l'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. Nei neonati più grandi, se ritenuto necessario per la madre, Enalapril e lercanidipina EG può essere assunto durante l'allattamento, ma in questo caso il neonato deve essere seguito per la possibile comparsa di effetti avversi.

Lercanidipina

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

Associazione enalapril e lercanidipina

Di conseguenza, Enalapril e lercanidipina EG non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

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

Enalapril e lercanidipina EG ha effetti minimi sulla 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 paragrafo 4.8).

4.8. Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Enalapril e lercanidipina EG 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 Enalapril e lercanidipina EG 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 già osservati in seguito alla singola somministrazione di uno o dell'altro componente. Le reazioni avverse più comunemente riportate durante il trattamento con Enalapril e lercanidipina EG sono state tosse (4,03%), capogiri (1,67%) e cefalea (1,67%).

Sintesi in forma di tabella delle reazioni avverse

Nella tabella sottostante le reazioni avverse riportate negli studi clinici con somministrazione di enalapril/lercanidipina 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg e 20 mg/20 mg e per le quali sia stata stabilita una ragionevole relazione causale, vengono elencate in base alla classificazione MedDRA: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ 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).

	Comune	Non comune	Raro
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia	Riduzione dell'emoglobina
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iperpotassiemia	
Disturbi psichiatrici		Ansia	
Patologie del sistema nervoso	Capogiri, cefalea	Capogiri posturali	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini	Tinnito
Patologie cardiache		Tachicardia, palpitazioni	
Patologie vascolari		Vampate di calore, ipotensione	Collasso circolatorio
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse		Secchezza della gola, dolore orofaringeo
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, stipsi, nausea	Dispepsia, edema delle labbra, disturbi alla lingua, diarrea, bocca secca, gengivite
Patologie epatobiliari		Aumento di ALT, aumento di AST	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eritema	Angioedema, edema facciale, dermatite, eruzioni cutanee, orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia	
Patologie renali e urinarie		Pollachiuria	Nicturia, poliuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, stanchezza, vampate di calore, edema periferico	

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

Ulteriori informazioni sui singoli componenti

Le reazioni avverse segnalate con uno dei singoli componenti (enalapril o lercanidipina) possono essere anche effetti indesiderati di Enalapril e lercanidipina EG, anche se non osservati nell'ambito degli studi clinici o durante il periodo successivo alla commercializzazione del farmaco.

Enalapril in monoterapia

Gli effetti indesiderati riportati per l'enalapril sono:

	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema			Anemia (sia aplastica	Neutropenia, diminuzione		

	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
emolinfopoietico			che emolitica)	dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, trombocitopenia, agranulocitosi, depressione midollare, pancitopenia, linfadenopatia, malattie autoimmuni.		
Patologie endocrine						Sindrome da secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico (SIADH)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).			
Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso		Cefalea, depressione	Confusione, sonnolenza, insonnia, nervosismo, parestesia, vertigini	Alterazioni dell'attività onirica, disturbi del sonno		
Patologie dell'occhio	Visione offuscata					
Disturbi dell'orecchio e del labirinto			Tinnito			
Patologie cardiache e vascolari	Capogiri	Ipotensione (inclusa ipotensione ortostatica), sincope, dolore al torace, disturbi del ritmo, angina pectoris, tachicardia	Ipotensione ortostatica, palpitazioni, infarto miocardico o incidente cerebrovascolare*, probabilmente a seguito di eccessiva ipotensione in pazienti ad alto	Fenomeno di Raynaud		

	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
			rischio (vedere paragrafo 4.4)			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Dispnea	Rinorrea, mal di gola e raucedine, broncospasmo/asma	Infiltrati polmonari, rinite, alveolite allergica/polmonite e eosinofila		
Patologie gastrointestinali	Nausea	Diarrea, dolore addominale, alterazione del senso del gusto	Ileo, pancreatite, vomito, dispepsia, stipsi, anoressia, irritazioni gastriche, bocca secca, ulcera peptica	Stomatite/ulcere aftose, glossite	Angioedema intestinale	
Patologie epatobiliari				Insufficienza epatica, epatite – epatocellulare o colestatica, epatite inclusa necrosi, colestasi (compreso ittero).		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzioni cutanee, ipersensibilità/angioedema: è stato riportato angioedema al volto, estremità, labbra, lingua, glottide e/o laringe (vedere paragrafo 4.4).	Diaforesi, prurito, orticaria, alopecia	Eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, necrolisi epidermica tossica, pemfigo, eritroderma		
Patologie renali e urinarie			Disfunzione renale, insufficienza renale, proteinuria	Oliguria		
Patologie			Impotenza	Ginecomastia		

	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
dell'apparato riproduttivo e della mammella						
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Stanchezza	Crampi muscolari, vampate, tinnito, malessere, febbre			
Esami diagnostici		Iperpotassiemia, aumenti della creatinina sierica	Aumenti dell'uremia, iponatriemia	Aumenti degli enzimi epatici, aumenti della bilirubinemia		

*I tassi di incidenza negli studi clinici erano paragonabili tra i gruppi trattati con placebo rispetto a quelli con controllo attivo.

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. Possono verificarsi rash, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

Lercanidipina in monoterapia:

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

	Non comuni	Rare	Molto rare
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità
Disturbi psichiatrici		Sonnolenza	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiri		
Patologie cardiache	Tachicardia, palpitazioni	Angina pectoris	
Patologie vascolari	Vampate di calore		Sincope
Patologie gastrointestinali		Nausea, dispepsia, diarrea, dolore addominale, vomito	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del		Mialgia	

tessuto connettivo			
Patologie renali e urinarie			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico	Astenia, affaticamento	

Segnalazioni spontanee ricevute nel corso dell'esperienza post-marketing hanno riportato molto raramente (<1/10.000) le seguenti reazioni avverse: ipertrofia gengivale, aumenti reversibili dei livelli sierici delle transaminasi epatiche, ipotensione, frequenza urinaria e dolore toracico.

Alcune diidropiridine possono raramente causare dolore precordiale localizzato o angina pectoris. Molto raramente, nei pazienti con angina pectoris pre-esistente, questi attacchi possono verificarsi con maggiore frequenza, durata o gravità. Possono verificarsi 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 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. β -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 (circa sei ore dopo l'ingestione delle compresse), associate a un blocco del sistema renina- angiotensina e stupore. I sintomi associati al sovradosaggio con ACE inibitori possono includere shock circolatorio, alterazione degli elettroliti, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, senso di vertigine, 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.

Trattamento dei casi di sovradosaggio con enalapril e lercanidipina assunti singolarmente:

Il trattamento raccomandato per il sovradosaggio da enalapril è l'infusione endovenosa di soluzione salina. Se si manifesta ipotensione il paziente deve essere posizionato come in caso di shock. Ove disponibile, deve essere anche preso in considerazione il trattamento con angiotensina II per infusione 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 paragrafo 4.4). L'applicazione di pacemaker è indicata in caso di bradicardia resistente alla terapia. Monitorare continuamente i segni vitali, gli elettroliti sierici e la creatinina.

Con la lercanidipina, in caso di grave ipotensione, bradicardia e perdita di coscienza, può rendersi necessario il supporto cardiovascolare tramite atropina per via endovenosa allo scopo di contrastare la bradicardia. Data la prolungata azione farmacologica della lercanidipina, lo stato cardiovascolare dei pazienti che hanno assunto un sovradosaggio deve essere monitorato per almeno 24 ore. Non vi sono informazioni sull'utilità della dialisi. Poiché il farmaco è altamente lipofilo, è molto improbabile che i livelli plasmatici siano indicativi della durata della fase di rischio. La dialisi può non essere efficace.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

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

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

Enalapril

Enalapril maleato è il sale maleato dell'enalapril, un derivato di due aminoacidi, la L-alanina e L-prolina. L'enzima di conversione dell'angiotensina (Angiotensin Converting Enzyme, ACE) è una peptidildipeptidasi 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 provoca una riduzione dell'angiotensina II nel plasma che conduce ad un aumento di attività della renina plasmatica (per inibizione del meccanismo di feedback negativo del rilascio di renina) e ad una ridotta 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 abbassi la pressione arteriosa venga 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 determina una riduzione della pressione arteriosa sia in clino che in ortostatismo, senza un significativo aumento della frequenza cardiaca.

L'ipotensione posturale sintomatica è infrequente. In alcuni pazienti per ottenere una riduzione ottimale della pressione arteriosa possono essere necessarie diverse settimane di terapia. Una brusca interruzione della terapia con enalapril non è stata associata con un aumento rapido della pressione arteriosa.

L'inibizione efficace dell'attività dell'ACE usualmente inizia 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 riduzione pressoria viene raggiunta entro 4 - 6 ore dalla somministrazione. La durata dell'effetto dipende dalla dose; tuttavia, alla dose raccomandata, gli effetti emodinamici e antiipertensivi persistono per almeno 24 ore.

In studi emodinamici condotti su pazienti con ipertensione essenziale, la riduzione della pressione arteriosa si è associata ad una riduzione delle resistenze arteriose periferiche con aumento della portata cardiaca e nessuna o minima variazione della frequenza cardiaca. Dopo somministrazione di enalapril vi è stato un aumento del flusso ematico renale; la velocità di filtrazione glomerulare è apparsa invariata. Non sono comparsi segni di ritenzione idrica o sodica. Tuttavia, in pazienti con bassa velocità di filtrazione glomerulare prima del trattamento, questa ha mostrato usualmente un incremento.

In studi clinici a breve termine, 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 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 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 pertanto essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

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

L'associazione di questi principi attivi esercita un effetto antiipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in modo nettamente superiore rispetto a quando essi agiscono da soli.

Enalapril e lercanidipina EG 10 mg/10 mg

In uno studio clinico aggiuntivo, registrativo 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.

Enalapril e lercanidipina EG 20 mg/10 mg

In uno studio clinico aggiuntivo, registrativo 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% $p=0,325$).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

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

Farmacocinetica di enalapril:

Assorbimento

L'enalapril per via orale è rapidamente assorbito; il picco di concentrazione sierica di enalapril 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 di enalapril per via orale non è influenzato dalla presenza di alimenti a livello del tratto gastrointestinale.

Distribuzione

Dopo l'assorbimento l'enalapril per via orale viene rapidamente ed in larga misura 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 di enalaprilato, dopo multiple dosi di enalapril per via orale, è di 11 ore. In individui con funzione renale normale, le concentrazioni sieriche di enalaprilato allo stato stazionario sono state raggiunte dopo 4 giorni di trattamento.

Nell'ambito di un range di concentrazioni rilevanti da un punto di vista terapeutico, l'enalaprilato che si lega alle proteine plasmatiche umane non supera il 60 %.

Biotrasformazione

Eccetto che per la conversione ad enalaprilato, non ci sono evidenze di un metabolismo significativo di enalapril.

Eliminazione

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

Danno renale:

L'esposizione ad enalapril ed enalaprilato è aumentata in pazienti con insufficienza renale. In pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina 40-60 ml/min), l'AUC di enalaprilato allo stadio stazionario è risultata di due volte maggiore rispetto a pazienti con funzione renale normale dopo somministrazione di 5 mg una volta al giorno. In caso di grave compromissione della funzione renale (clearance della creatinina \leq 30ml/min) l'AUC è aumentata di circa 8 volte. L'emivita effettiva di enalaprilato dopo dosi multiple di enalapril maleato risulta prolungata a questo stadio dell'insufficienza renale ed il tempo necessario a raggiungere lo stadio stazionario è maggiore (vedere paragrafo 4.2).

L'enalaprilato può essere rimosso dal circolo generale tramite emodialisi. La clearance della 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 μ g/l (range 0,54-5,9 μ g/l) tra le 4 e 6 ore dopo la somministrazione. Il picco plasmatico medio di enalaprilato era 1,7 μ g/l (range da 1,2 a 2,3 μ 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 μ g/l 4 ore dopo la somministrazione e un picco plasmatico di enalaprilato di 0,75 μ 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 μ g/l e 0,63 μ g/l rispettivamente. I livelli di enalaprilato nel latte non erano rilevabili (<0,2 μ 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.

Farmacocinetica 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" dei due 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%. La biodisponibilità si riduce tuttavia 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 dal CYP3A4; non è stata riscontrata alcuna sostanza immodificata nelle urine o nelle feci. Essa viene principalmente convertita 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 compromissione della funzione 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 compromissione della funzione renale o in pazienti dializzati sono stati riscontrati livelli più elevati del farmaco (circa 70%). In pazienti con compromissione 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

Dati non-clinici non hanno mostrato alcun rischio particolare per l'uomo sulla base di studi convenzionali su sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva e sviluppo.

Studi di tossicità riproduttiva suggeriscono che l'enalapril non ha effetti sulla fertilità e sulla performance riproduttiva nel ratto e non è teratogeno. In uno studio in cui il farmaco è stato somministrato a ratti femmina prima dell'accoppiamento fino alla gestazione, si è verificato un aumento nel tasso di decessi nella prole durante l'allattamento. E' stato dimostrato che il composto attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte materno. Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, come classe, hanno mostrato indurre effetti indesiderati sulla fase più tardiva dello sviluppo fetale, che risulta in morte fetale e difetti congeniti, che hanno influenza in modo particolare sulle ossa del cranio. Sono stati segnalati anche fetotossicità, ritardo della crescita intrauterina e dotto arterioso pervio. Si ritiene che queste anomalie nello sviluppo siano dovute in parte all'azione diretta degli ACE inibitori sul sistema renina-angiotensina del feto ed in parte all'ischemia risultante dall'ipotensione materna e dalle diminuzioni nel flusso sanguigno fetoplacentare e nel rifornimento di ossigeno/elementi nutritivi al feto.

Lercanidipina

Dati non-clinici non hanno mostrato alcun rischio particolare per l'uomo sulla base di studi convenzionali su sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno tossicità riproduttiva e sviluppo.

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 della compressa:

Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Povidone K30
Carbossimetilamido sodico Tipo A
Sodio bicarbonato

Rivestimento della compressa:

[solo per la dose 10 mg/10 mg]

Opadry II bianco 85F18422 contenente:
Alcole polivinilico
Titanio diossido (E171)
Macrogol/PEG 3350
Talco

[solo per la dose 20 mg/10 mg]

Opadry II giallo 85F32645 contenente:
Alcole polivinilico
Titanio diossido (E171)

Macrogol/PEG 3350
Talco
Ossido di ferro giallo (E 172)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

[10 mg/10 mg]: 2 anni.

[20 mg/10 mg]: 2 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Confezioni blister: Pellicole in Al/OPA/PVC/AL

Confezioni: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 90 e 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via Pavia 6, 20136 Milano

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

045015017 - "10 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA/PVC/AL

045015029 - "10 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA/PVC/AL

045015031 - "10 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA/PVC/AL

045015043 - "10 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA/PVC/AL

045015056 - "10 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA/PVC/AL

045015068 - "10 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA/PVC/AL

045015070 - "10 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA/PVC/AL

045015082 - "10 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA/PVC/AL

045015094 - "20 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA/PVC/AL

045015106 - "20 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA/PVC/AL

045015118 - "20 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA/PVC/AL

045015120 - "20 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA/PVC/AL

045015132 - "20 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA/PVC/AL

045015144 - "20 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA/PVC/AL

045015157 - "20 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA/PVC/AL

045015169 - "20 Mg/10 Mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA/PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco