

# 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

#### Eccipiente(i) con effetti noti

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film di colore da arancio a arancio chiaro, rotonde, biconvesse con un diametro di circa 11 mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

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

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose raccomandata è di una compressa una volta al giorno almeno 15 minuti prima di un pasto.

##### *Pazienti anziani*

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

##### *Compromissione renale*

Enalapril/lercanidipina è controindicato in pazienti affetti da grave disfunzione 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 compromissione renale da lieve a moderata.

##### *Compromissione epatica*

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

##### *Popolazione pediatrica*

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Non esiste un uso specifico di enalapril/lercanidipina 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 i paragrafi 4.3 e 4.5).

### 4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità a qualsiasi ACE-inibitore o calcio-antagonista diidropiridinico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- anamnesi di angioedema associato alla 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;
- insufficienza cardiaca congestizia non trattata;
- angina pectoris instabile o infarto del miocardio recente (avvenuto da meno di 1 mese);
- grave compromissione epatica;
- grave compromissione renale (GFR <30 ml/min), compresi pazienti sottoposti a dialisi;
- co-somministrazione con:
  - potenti inibitori di CYP3A4 (vedere il paragrafo 4.5);
  - ciclosporina (vedere paragrafo 4.5);
  - pompelmo o succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5);
- uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. Enalapril e lercanidipina EG STADA non deve essere iniziato prima che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

È controindicato l'uso concomitante di Enalapril e lercanidipina EG STADA e prodotti contenenti aliskiren in pazienti con 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

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 si verifichi in pazienti affetti da insufficienza cardiaca di grado più grave, come dimostrato dalla somministrazione di dosi elevate di diuretici dell'ansa, dall'iponatremia o dalla compromissione della funzionalità renale. In questi pazienti, la terapia deve essere iniziata sotto controllo medico ed i pazienti devono essere seguiti attentamente ogni volta che la dose di enalapril e/o del diuretico viene aggiustata. Analoghe considerazioni valgono per i pazienti con cardiopatia ischemica o disturbi cerebrovascolari, nei quali un eccessivo calo della pressione arteriosa può portare ad 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

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

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 della pressione arteriosa sistemica. Tale effetto è previsto e generalmente non è motivo di sospensione del trattamento. Se l'ipotensione diviene sintomatica, può essere necessaria una riduzione della dose e/o l'interruzione del diuretico e/o del trattamento con enalapril.

### Sindrome del nodo del seno

Si raccomanda cautela nell'uso della lercanidipina in pazienti affetti da sindromi da disfunzione del nodo del seno (senza 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.

### Cardiopatía ischemica

È stato evidenziato che i pazienti affetti da cardiopatía ischemica 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 necessario prestare cautela.

Alcune diidropiridine possono raramente causare dolore precordiale localizzato o angina pectoris. Molto raramente, nei pazienti con angina pectoris preesistente, questi attacchi possono verificarsi con maggiore frequenza, durata o gravità. Si possono osservare isolati casi di infarto miocardico (vedere paragrafo 4.8).

### Compromissione renale

È richiesta particolare cautela durante la fase iniziale del trattamento con l'enalapril in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. 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 usualmente 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 con un diuretico. Una riduzione del dosaggio di enalapril e/o la sospensione del diuretico potrebbero rendersi necessarie. Questa situazione potrebbe aumentare la possibilità di una stenosi dell'arteria renale di base (vedere paragrafo 4.4 – ipertensione renovascolare).

### Ipertensione renovascolare

In pazienti affetti da stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria dell'unico rene funzionante trattati con ACE-inibitori esiste un aumentato rischio di ipotensione ed insufficienza renale. La perdita della funzionalità renale può verificarsi solo con lievi alterazioni della creatinina sierica. In questi pazienti, la terapia deve essere iniziata sotto stretto controllo medico con basse dosi, attenta titolazione e monitoraggio della funzionalità renale.

### Trapianto di rene

Non esiste esperienza clinica riguardo l'uso della lercanidipina o dell'enalapril in pazienti recentemente sottoposti a trapianto di rene. Pertanto, il trattamento con enalapril/lercanidipina non è raccomandato.

### Insufficienza epatica

L'effetto antipertensivo della lercanidipina può risultare potenziato nei pazienti con disfunzione epatica.

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

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 epatica fulminante e talvolta 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'assunzione di ACE-inibitori ed essere sottoposti ad adeguato controllo medico.

### Dialisi peritoneale

La lercanidipina è stata associata allo sviluppo di effluenti peritoneali torbidi in pazienti in dialisi peritoneale. La torbidità è dovuta ad una maggiore concentrazione di trigliceridi nell'effluente peritoneale. Sebbene il meccanismo non sia noto, la torbidità tende a risolversi subito dopo la sospensione della lercanidipina. Questa è un'associazione importante da riconoscere in quanto un effluente peritoneale torbido può essere scambiato per peritonite infettiva con conseguente ospedalizzazione non necessaria e somministrazione empirica di antibiotici.

### Neutropenia/agranulocitosi

In pazienti trattati con ACE-inibitori sono stati riscontrati casi di neutropenia/agranulocitosi/trombocitopenia e anemia. Nei pazienti con funzionalità renale normale e in assenza di altri fattori di complicazione, raramente compare neutropenia. Enalapril deve essere somministrato con estrema cautela a pazienti con malattia vascolare del collagene, trattati con agenti immunosoppressori, in trattamento con allopurinolo, procainamide, o che presentino una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in presenza di preesistente compromissione della funzionalità 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 riportato in pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso enalapril. Questo 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 il gonfiore è limitato alla lingua, senza sofferenza respiratoria, i pazienti potrebbero 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 una appropriata terapia, che può comprendere una soluzione di epinefrina sottocutanea 1:1.000 (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 etnia nera che assumono ACE-inibitori, rispetto a quelli non di etnia nera, hanno una incidenza più elevata di angioedema.

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

L'uso concomitante di ACE-inibitori e sacubitril/valsartan è controindicato in quanto aumenta il rischio di angioedema. Un trattamento con sacubitril/valsartan deve essere iniziato solo dopo che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di enalapril. Un trattamento con enalapril deve essere iniziato solo dopo che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di ACE-inibitori con racecadotril, inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può aumentare il rischio di angioedema (ad esempio. gonfiore delle vie aeree o

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

della lingua, con o senza compromissione respiratoria) (vedere paragrafo 4.5). È richiesta cautela quando si inizia il trattamento con racecadotril, inibitori di mTOR e vildagliptin in un paziente già in trattamento con un ACE-inibitori

### Reazioni anafilattoidi durante desensibilizzazione agli imenotteri

Raramente, pazienti in terapia con ACE-inibitori hanno manifestato reazioni anafilattoidi pericolose per la vita, 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, pazienti in trattamento con ACE-inibitori in corso di aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato hanno manifestato reazioni anafilattoidi pericolose per la vita. Queste reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente il trattamento con l'ACE-inibitori prima di ogni aferesi.

### Ipoglicemia

In pazienti diabetici trattati con agenti antidiabetici orali o insulina, che iniziano un trattamento con ACE-inibitori, devono essere informati 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.

### Potassio sierico:

Gli ACE-inibitori possono causare iperpotassiemia in quanto inibiscono il rilascio di aldosterone. L'effetto di solito non è significativo nei pazienti con funzionalità renale normale. Tuttavia, l'iperpotassiemia può verificarsi in pazienti con funzionalità renale ridotta e/o in pazienti che assumono integratori di potassio (compresi sostituti del sale), diuretici risparmiatori di potassio, trimetoprim o cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo e in particolare antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina. I diuretici risparmiatori di potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina devono essere usati con cautela nei pazienti che assumono ACE inibitori e il potassio sierico e la funzione renale devono essere costantemente monitorati (vedere paragrafo 4.5).

### Litio

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

### 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 di 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 del CYP3A4

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

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 etnia nera rispetto a quelli non di etnia nera, probabilmente perché spesso i livelli di renina nel plasma sono inferiori nella popolazione ipertesa di etnia nera.

### Gravidanza

Non si raccomanda l'uso di enalapril/lercanidipina durante la gravidanza.

Non si inizi alcun trattamento con ACE-inibitori, come l'enalapril, durante la gravidanza. A meno che il proseguimento 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/lercanidipina 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.

### Alcool

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

### Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente "senza sodio".

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

L'effetto antiipertensivo di enalapril/lercanidipina potrebbe essere potenziato da altri farmaci che abbassano la pressione arteriosa, come diuretici, beta-bloccanti, alfa-bloccanti ed altre sostanze.

Inoltre, sono state osservate le seguenti interazioni con uno o altri componenti del prodotto combinato.

### *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 es. sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può aumentare il 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 come ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della



## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

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

Anche se il livello di potassio sierico resta solitamente entro i limiti normali, in alcuni pazienti in trattamento con enalapril può insorgere iperkaliemia. I diuretici risparmiatori di potassio (ad esempio, spironolattone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono provocare aumenti significativi potassio sierico. Si deve prestare attenzione anche quando l'enalapril è co-somministrato con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo) poiché trimetoprim è noto agire come un diuretico risparmiatore di potassio come l'amiloride. Non è raccomandata, pertanto, l'associazione di enalapril con i farmaci sopra citati. Se l'uso concomitante è ritenuto appropriato, essi devono essere usati con cautela e con frequenti controlli del potassio sierico.

### Ciclosporina

È possibile la comparsa di iperkaliemia durante l'uso concomitante di ACE-inibitori e ciclosporina. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

### Eparina

È possibile la comparsa di iperkaliemia durante l'uso concomitante di ACE-inibitori ed eparina. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

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

Il precedente trattamento con alte dosi di diuretici può provocare una deplezione della volemia ed a rischio di ipotensione quando si inizia la terapia con enalapril (vedere paragrafo 4.4). Gli effetti ipotensivi possono essere ridotti dall'interruzione dei diuretici, dall'aumento della volemia o dall'assunzione di sale o iniziando una terapia con enalapril a basso dosaggio.

### Altri agenti antipertensivi

La somministrazione concomitante di questi agenti può aumentare l'effetto ipotensivo dell'enalapril. La somministrazione concomitanti di nitroglicerina e 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. L'uso di enalapril con litio non è raccomandato, tuttavia se ritenuto necessario, 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 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 antipertensivo degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II o degli ACE inibitori.

La co-somministrazione 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 provocare 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). Pertanto, l'assunzione concomitante va gestita con cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. I pazienti

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

devono essere adeguatamente idratati e la funzionalità renale deve essere monitorata dopo l'inizio della terapia concomitante ed in seguito periodicamente.

### Oro

Sono state riportate 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

I simpaticomimetici possono ridurre l'efficacia antipertensiva degli ACE-inibitori.

### Antidiabetici

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e medicinali 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 compromissione 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 dosi cardiologiche), trombolitici e beta-bloccanti.

### Lercanidipina

#### Controindicazioni all'uso concomitante

#### Inibitori del CYP3A4

È noto che la lercanidipina viene metabolizzata dall'enzima CYP3A4 e pertanto la somministrazione contemporanea di inibitori del CYP3A4 può interagire con il metabolismo e l'eliminazione della 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). Deve essere evitata la co-somministrazione della lercanidipina con inibitori del CYP3A4 (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir, eritromicina, troleandomicina, claritromicina) (vedere paragrafo 4.3).

#### Ciclosporina

In seguito alla co-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 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, tuttavia, un aumento di 3 volte dei livelli plasmatici della lercanidipina e un aumento del 21% dell'AUC della ciclosporina.

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

#### Pompelmo o succo di pompelmo

Come per le altre diidropiridine, il metabolismo della lercanidipina può essere inibito dall'ingestione di pompelmo o succo di pompelmo, con un conseguente aumento della sua disponibilità sistemica ed un aumento del suo effetto ipotensivo. La lercanidipina non deve essere assunta insieme a pompelmo o a succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.3).

#### Uso concomitante sconsigliato

#### Induttori del CYP3A4

La co-somministrazione della lercanidipina con induttori del CYP3A4 come i medicinali anticonvulsivanti



## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

(es. fenitoina, fenobarbitale, carbamazepina) e la rifampicina deve essere effettuata con cautela poiché l'effetto antipertensivo della lercanidipina può essere ridotto e la pressione arteriosa deve essere controllata più frequentemente del solito (vedere paragrafo 4.4).

### Alcool

L'assunzione di alcool deve essere evitato in quanto potrebbe potenziare l'effetto vasodilatatore dei medicinali antipertensivi (vedere paragrafo 4.4).

### Precauzioni che includono un aggiustamento della dose

#### Substrati del CYP3A4

Si deve prestare cautela quando la lercanidipina viene somministrata insieme ad altri substrati del CYP3A4, come la terfenadina, l'astemizolo, gli antiaritmici di classe III come amiodarone, chinidina, sotalolo.

#### Midazolam

Nei volontari anziani, la co-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  $\beta$ -bloccante eliminato principalmente dal fegato – la biodisponibilità del metoprololo è rimasta invariata, mentre quella della lercanidipina si è ridotta del 50%. Questo effetto può essere dovuto alla riduzione del flusso sanguigno epatico causato dai  $\beta$ -bloccanti, pertanto può verificarsi anche con altri medicinali di questa classe. Di conseguenza, la lercanidipina può essere co-somministrata in modo sicuro con i bloccanti dei recettori  $\beta$ -adrenergici, ma può essere necessario provvedere ad un aggiustamento della dose.

#### Digossina

In pazienti in trattamento cronico con  $\beta$ -metildigossina, la co-somministrazione di 20 mg di lercanidipina non ha evidenziato alcuna interazione farmacocinetica. È stato, tuttavia, osservato 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.

### Impiego concomitante di 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 della biodisponibilità e dell'effetto ipotensivo della lercanidipina.

#### Simvastatina

Durante la ripetuta co-somministrazione di una dose di 20 mg di lercanidipina e di 40 mg di simvastatina, l'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  $\beta$ -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 medicinale.

#### Warfarin

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

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

### Diuretici e ACE-inibitori

La lercanidipina è stata somministrata in modo sicuro con diuretici e ACE-inibitori.

### Altri medicinali che influenzano la pressione arteriosa

Come nel caso di tutti i medicinali antipertensivi, si può osservare un aumento degli effetti ipotensivi quando la lercanidipina viene somministrata con altri medicinali che influenzano la pressione arteriosa, come alfa-bloccanti per il trattamento dei sintomi urinari, antidepressivi triciclici, neurolettici. Con l'uso concomitante di corticosteroidi si può invece osservare una riduzione dell'effetto ipotensivo.

### Popolazione pediatrica

Sono stati condotti studi di interazione solo con gli adulti.

## 4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

#### *Enalapril*

La somministrazione degli ACE-inibitori (enalapril) non è raccomandata durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). La somministrazione degli ACE-inibitori (enalapril) è controindicata nel secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica relativa al rischio teratogeno in seguito all'esposizione a ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non hanno dato risultati conclusivi; non è tuttavia possibile escludere un piccolo aumento del rischio. A meno che il proseguimento della terapia con l'ACE-inibitore non sia considerata essenziale, le pazienti che pianificano una gravidanza devono passare a trattamenti antipertensivi alternativi, i cui profili di sicurezza per l'uso in gravidanza siano stabiliti. Quando viene confermata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che una prolungata esposizione agli ACE-inibitori durante il secondo e terzo trimestre induce fetotossicità umana (diminuzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nella chiusura della fontanella - ritardo nell'ossificazione del cranio) 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, che può indurre contratture degli arti, deformazioni cranio-facciali e sviluppo di ipoplasia polmonare. In caso di esposizione all'ACE-Inibitore a partire dal 2° trimestre di gravidanza, si raccomanda 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*

Non sono disponibili dati relativi all'uso della 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.

Di conseguenza si sconsiglia di usare lercanidipina durante la gravidanza e in donne potenzialmente fertili che non fanno uso di metodi contraccettivi (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).

Enalapril/lercanidipina 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.

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

### 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 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 in mancanza di sufficiente esperienza clinica. Nei neonati più grandi, se ritenuto necessario per la madre, enalapril può essere assunto durante l'allattamento, ma in questo caso il neonato deve essere monitorato per la possibile comparsa di effetti avversi.

#### *Lercanidipina*

Non è noto se la lercanidipina/i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. Il rischio per i neonati/lattanti allattati non può essere escluso. La lercanidipina non deve essere usata durante l'allattamento.

#### *Associazione enalapril e lercanidipina*

Di conseguenza, l'associazione enalapril/lercanidipina non deve essere usata 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

Enalapril e lercanidipina EG STADA 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 paragrafo 4.8).

#### 4.8. Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di enalapril/lercanidipina è stata valutata in cinque studi clinici controllati in doppio-cieco e in due studi a lungo termine in aperto. In totale, 1.141 pazienti hanno ricevuto enalapril/lercanidipina ad una dose di 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg e 20 mg/20 mg. Gli effetti indesiderati 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/lercanidipina sono state tosse (4,03%), capogiri (1,67%) e cefalea (1,67%).

##### 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 ed 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).

##### Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: Trombocitopenia.  
Raro: Riduzione dell'emoglobina.

##### Disturbi del sistema immunitario

Raro: Ipersensibilità.

##### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: Iperpotassiemia.

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

### Disturbi psichiatrici

Non comune: Ansia.

### Patologie del sistema nervoso

Comune: Capogiri, cefalea.

Non comune: Vertigini posturali.

### Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: Vertigini.

Raro: Tinnito.

### Patologie cardiache

Non comune: Tachicardia, palpitazioni.

### Patologie vascolari

Non comune: Vampate di calore, ipotensione.

Raro: Collasso circolatorio.

### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: Tosse.

Raro: Gola secca, dolore orofaringeo.

### Patologie gastrointestinali

Non comune: Dolore addominale, stipsi, nausea.

Raro: Dispepsia, edema delle labbra, disturbo della lingua, diarrea, bocca asciutta, gengivite.

### Patologie epatobiliari

Non comune: Aumento di Alanina Aminotransferasi, aumento di Aspartato transaminasi.

### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: Eritema.

Raro: Angioedema, edema facciale, dermatite, eruzioni cutanee, orticaria.

### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: Artralgia.

### Patologie renali e urinarie

Non comune: Pollachiuria.

Raro: Nicturia, poliuria.

### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Raro: Disfunzione erettile.

### Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

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 delle reazioni avverse selezionate

La tabella sottostante, come riportato in uno studio clinico fattoriale, randomizzato, in doppio cieco, mostra l'incidenza delle reazioni avverse elencate selezionate osservate frequentemente nelle monoterapie con enalapril e lercanidipina.

	Placebo (n=113)	E20 (n=111)	L20 (n=113)	E20/L20
--	-----------------	-------------	-------------	---------

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

				(n=116)
Soggetti con qualsiasi reazione avversa	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 %

### Ulteriori informazioni sui singoli componenti

Le reazioni avverse segnalate con uno dei singoli componenti (enalapril o lercanidipina) possono essere anche un potenziale effetto indesiderato di enalapril/lercanidipina, anche se non osservati negli studi clinici o durante il periodo post-marketing.

### Enalapril in monoterapia

Gli effetti indesiderati al medicinale riportati per l'enalapril sono:

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: Anemia (sia aplastica che emolitica)

Raro: Neutropenia, diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, trombocitopenia, agranulocitosi, depressione del midollo osseo, pancitopenia, linfadenopatia, malattie autoimmuni.

#### Patologie endocrine

Non nota: Sindrome da secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico (SIADH).

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

#### Disturbi psichiatrici

Comune: Depressione.

Non comune: Confusione, nervosismo, insonnia.

Raro: Alterazioni dell'attività onirica, disturbi del sonno.

#### Patologie del sistema nervoso

Molto comune: Capogiri.

Comune: Cefalea, sincope, alterazione del senso del gusto.

Non comune: Sonnolenza, parestesia, vertigini.

#### Patologie dell'occhio

Molto comune: Visione offuscata.

#### Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: Tinnito.

#### Patologie cardiache

Comune: Dolore al torace, aritmie, angina pectoris, tachicardia.

Non comune: Palpitazioni, infarto miocardico o evento cerebrovascolare\*, probabilmente secondari ad un'eccessiva ipotensione nei pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4).

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



## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

### Patologie vascolari

Comune: Ipotensione (inclusa l'ipotensione ortostatica).  
Non comune: Vampate, ipotensione ortostatica.  
Raro: Fenomeno di Raynaud.

### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto comune: Tosse.  
Comune: Dispnea.  
Non comune: Rinorrea, laringodinia e raucedine, 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, irritazioni gastriche, secchezza delle fauci, ulcera peptica.  
Raro: Stomatite/ulcere aftose, glossite.  
Molto rari: Angioedema intestinale.

### Patologie epatobiliari

Raro: Insufficienza epatica, epatite – epatocellulare o colestatica, epatite inclusa necrosi, colestasi (compreso ittero).

### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: Sono stati segnalati eruzioni cutanee, ipersensibilità/edema angioneurotico del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe (vedere 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 segnalato 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 eruzione cutanea, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

### Disturbi muscolo-scheletrici, del tessuto connettivo e delle ossa

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 generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: Astenia.  
Comune: Affaticamento.  
Non comune: Malessere, febbre.

### Esami diagnostici

Comune: Iperpotassiemia, aumenti della creatinina sierica.  
Non comune: Aumenti dell'uremia, iponatremia.  
Raro: Aumenti degli enzimi epatici, aumenti della bilirubinemia.

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lercanidipina in monoterapia

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

### Disturbi del sistema immunitario

Raro: Ipersensibilità.

### Patologie del sistema nervoso

Comune: Cefalea.

Non comune: Capogiri.

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, dolori addominali al tratto superiore.

Raro: Vomito, diarrea.

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

### Patologie epatobiliari

Non nota: 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 generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: Edema periferico.

Non comune: Astenia, affaticamento.

Raro: Dolore al torace.

<sup>1</sup> Reazioni avverse da segnalazioni spontanee nel post-marketing mondiale.

Alcune diidropiridine possono raramente causare dolore precordiale localizzato o angina pectoris. Molto raramente, nei pazienti con angina pectoris preesistente, questi attacchi possono verificarsi con maggiore frequenza, durata o gravità. Si possono osservare isolati casi 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

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato 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 in ospedale. I sintomi riportati (diminuita pressione sistolica, bradicardia, irrequietezza, sonnolenza e dolore al fianco) potrebbero essere anche stati causati dalla concomitante somministrazione di alte dosi di altri medicinali (ad esempio  $\beta$ -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), 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, vertigini, 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 provoca un'eccessiva vasodilatazione periferica con marcata ipotensione e tachicardia riflessa. Tuttavia, a dosi molto elevate, la selettività periferica può essere persa, con conseguente comparsa di bradicardia e di un effetto inotropo negativo. Le più comuni reazioni avverse associate a casi di sovradosaggio sono state ipotensione, vertigini, cefalea e palpitazioni.

#### 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, i pazienti devono essere posizionati 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 (ad esempio vomito, lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti 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. Si devono controllare continuamente i segni vitali, gli elettroliti del siero e le concentrazioni della creatinina.

L'ipotensione clinicamente significativa dovuta a lercanidipina richiede un supporto cardiovascolare attivo, incluso il frequente monitoraggio della funzione cardiaca e respiratoria, sollevamento delle estremità, attenzione al volume fluido circolante e all'eliminazione dell'urina. Visto l'effetto farmacologico prolungato della lercanidipina, è essenziale monitorare per almeno 24 ore la funzione cardiovascolare del paziente. Poiché il prodotto ha un elevato legame proteico, la dialisi probabilmente non è efficace. I pazienti nei quali ci si aspetta un'intossicazione da moderata a grave devono essere tenuti in osservazione in ospedale.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

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

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

#### Enalapril

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

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 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 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 riduce la pressione arteriosa sia principalmente attribuito alla soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, l'enalapril produce effetti antipertensivi anche in pazienti con bassi livelli di renina.

La somministrazione di enalapril a pazienti ipertesi determina una riduzione della pressione arteriosa sia in posizione supina 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 antipertensiva si osserva di solito dopo un'ora e la massima riduzione della pressione arteriosa viene raggiunta entro 4 - 6 ore dalla somministrazione. La durata dell'effetto dipende dalla dose; tuttavia, alla dose raccomandata, è stato dimostrato che 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 rimasta invariata. Non sono comparsi segni di ritenzione idrica o sodica. Tuttavia, in pazienti con bassa velocità di filtrazione glomerulare pre-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 VANEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VANEPHRON-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.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è uno

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren a 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 d'azione antipertensiva 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 antipertensiva 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 antipertensiva della lercanidipina è dovuta principalmente al suo enantiomero (S).

### Enalapril/Lercanidipina

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

- Associazione enalapril/lercanidipina 10 mg/10 mg

In uno studio clinico pilota di fase III, in doppio cieco, di terapia aggiuntiva condotto in 342 non responders alla lercanidipina 10 mg (definito come SDBP 95-114 e SSBP 140-189 mmHg), la riduzione a valle di SSBP è stata 5,4 mmHg maggiore con la combinazione enalapril 10 mg/lercanidipina 10 mg che con lercanidipina 10 mg da sola dopo 12 settimane di trattamento in doppio cieco (-7,7 mmHg vs -2.3 mmHg,  $p < 0.001$ ).

Anche la riduzione a valle di SDBP è stata 2,8 mmHg maggiore con la combinazione rispetto alla monoterapia (-7,1 mmHg vs -4.3 mmHg,  $p < 0.001$ ). I tassi di risposta sono risultati significativamente più alti con la terapia combinata rispetto alla monoterapia: 41 % vs 24 % ( $p < 0.001$ ) per SSBP e 35 % vs 24 % ( $p = 0.032$ ) per SDBP. Una percentuale di pazienti significativamente più alta in trattamento combinato ha ottenuto una normalizzazione della SSBP (39 % vs 22 %,  $p < 0,001$ ) e della SDBP (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 SDBP è stata normalizzata dopo titolazione in 1/3 dei casi.

- Associazione enalapril/lercanidipina 20 mg/10 mg

In uno studio clinico pilota di fase III, in doppio cieco, di terapia aggiuntiva condotto in 327 non responders ad enalapril 20 mg (definito come SDBP 95-114 e SSBP 140-189 mmHg), i pazienti trattati con enalapril 20 mg/lercanidipina 10 mg hanno ottenuto una riduzione di valle di SSBP significativamente maggiore in confronto a quelli in monoterapia (-9.8 vs -6.7 mmHg,  $p = 0.013$ ) e una riduzione di valle di SDBP (-9.2 vs -7.5 mmHg,  $p = 0.015$ ). I tassi di risposta non sono risultati significativamente più alti con la terapia combinata rispetto alla monoterapia (53% vs 43%,  $p = 0.076$  per SDBP e 41% vs 33%,  $p = 0.116$  per SSBP) ed una percentuale non significativamente maggiore di pazienti in trattamento con la combinazione ha mostrato normalizzazione del SDBP (48% vs. 37%,  $p = 0.055$ ) e di SSBP (33% vs 28%,  $p = 0.325$ ) rispetto ai pazienti in monoterapia.

- Associazione enalapril/lercanidipina 20 mg/20 mg

In uno studio attivo di controllo con placebo in doppio cieco randomizzato con un disegno fattoriale condotto su 1039 pazienti con ipertensione moderata (definito come SDBP da ufficio 100-109 mmHg, SSBP  $< 180$



## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

mmHg e DBP da casa  $\geq 85$  mmHg), i pazienti trattati con 20 mg di enalapril/lercanidipina 20 mg hanno avuto una riduzione significativamente maggiore di SDBP e SSBP da ufficio e casa rispetto al placebo ( $p < 0.001$ ). Sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nel cambiamento dal basale da ufficio SDBP a valle tra la terapia di combinazione 20mg/20mg (-15.2 mmHg,  $n = 113$ ) rispetto a 20 mg di enalapril (-11,3 mmHg,  $p = 0.004$ ,  $n = 113$ ) o lercanidipina 20 mg da soli (-13.0 mmHg,  $p = 0,092$ ,  $n = 113$ ). Allo stesso modo, state osservate differenze clinicamente rilevanti nel cambiamento del basale da ufficio SSBP a valle tra la terapia di combinazione 20mg/20mg (-19,2 mmHg) rispetto a lercanidipina 20mg (-13.0 mmHg,  $p = 0,002$ ) o 20 mg di enalapril da solo (-15.3 mmHg,  $P = 0,055$ ). Differenze clinicamente rilevanti sono state osservate anche in SBP e DBP da casa. È stato osservato un significativo aumento delle percentuali di risposta per SDBP (75%) e SSBP (71%) con la terapia di combinazione 20 mg/20 mg rispetto al placebo ( $p < 0,001$ ) ed entrambe le monoterapie ( $p < 0,01$ ). La normalizzazione della pressione sanguigna è stata ottenuta in una percentuale maggiore di pazienti trattati con la terapia combinata 20 mg/20 mg (42%) rispetto al placebo (22%).

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche durante la co-somministrazione 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 escreto 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%).

#### Compromissione 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 dell'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  $\leq 30$ ml/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.

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

### 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 µg/l (range 0,54-5,9 µg/l) tra le 4 e 6 ore dopo la somministrazione. Il picco plasmatico medio di enalaprilato era 1,7 µg/l (range da 1,2 a 2,3 µg/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 µg/l 4 ore dopo la somministrazione e un picco plasmatico di enalaprilato di 0,75 µg/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 µg/l e 0,63 µg/l rispettivamente. I livelli di enalaprilato nel latte non erano rilevabili (<0,2 µg/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 medicinale 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 medicinale 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 escreta nelle urine.

Esperimenti "in vitro" con microsomi epatici umani 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. Pertanto, 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.

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

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 determina 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 a moderata disfunzione 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 disfunzione renale o in pazienti dipendente dalla dialisi 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 medicinale 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 due singoli componenti.

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

### Enalapril

I dati non clinici non mettono in rilievo rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali farmacologia di sicurezza, tossicità a dose ripetuta, genotossicità e potenziale cancerogeno. Studi di tossicità riproduttiva suggeriscono che l'enalapril non ha effetti sulla fertilità e sulla performance riproduttiva nei ratti e non è teratogeno. In uno studio in cui il medicinale 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. È stato dimostrato che il composto attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte materno. Altri 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, in modo particolare sulle ossa del cranio. Sono stati anche riportati feto-tossicità, ritardo della crescita intrauterina e dotto arterioso pervio. Queste anomalie dello sviluppo si pensa possano essere in parte dovute all'azione diretta degli ACE-inibitori sul sistema renina-angiotensina fetale ed in parte dovuti all'ischemia derivante dall'ipotensione materna e dalla diminuzione del flusso sanguigno nella placenta-fetale e apporto di ossigeno/nutrienti al feto.

### Lercanidipina

I dati preclinici non rivelano particolari pericoli per l'essere umano sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, della tossicità in caso di ripetuta somministrazione, della genotossicità, del potenziale cancerogeno, della 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 sulla performance riproduttiva generale 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.

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

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:

Cellulosa microcristallina  
Sodio bicarbonato  
Amido, pregelatinizzato (amido di mais)  
Carbossimetilamido sodico (Tipo A)  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

#### Rivestimento della compressa:

Ipromellosa  
Macrogol 6000  
Talco  
Titanio diossido (E171)  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Ossido di ferro rosso (E172)

### 6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3. Periodo di validità

2 anni.

### 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

### 6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in poliammide-alluminio-PVC/alluminio.

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

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

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

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

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

047875012 - "20 mg/20 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
047875024 - "20 mg/20 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
047875036 - "20 mg/20 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
047875048 - "20 mg/20 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
047875051 - "20 mg/20 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
047875063 - "20 mg/20 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PA/Al/PVC/Al  
047875075 - "20 mg/20 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PA/Al/PVC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco