

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film di colore da giallo chiaro a giallognolo, di forma circolare, biconvesse, con un diametro di circa 9 mm e un'altezza di circa 4 mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

L'associazione fissa ENALAPRIL E LERCANIDIPINA TECNIGEN 20 mg/10 mg non deve essere utilizzata per il trattamento iniziale dell'ipertensione.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

I pazienti con pressione arteriosa non adeguatamente controllata da una monoterapia con enalapril 20 mg, hanno la possibilità di assumere una dose maggiore di enalapril in monoterapia o passare all'associazione fissa enalapril e lercanidipina 20 mg/10 mg.

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

#### Posologia

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

#### *Anziani*

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

#### *Pazienti con insufficienza renale*

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

#### *Pazienti con insufficienza epatica*

ENALAPRIL E LERCANIDIPINA TECNIGEN 20 mg/10 mg è controindicato in caso di insufficienza epatica grave. Si raccomanda particolare cautela all'inizio del trattamento in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata.

#### *Popolazione pediatrica*

Non è raccomandato l'uso di ENALAPRIL E LERCANIDIPINA TECNIGEN 20 mg/10 mg nella popolazione pediatrica nel trattamento dell'ipertensione.

#### Modo di somministrazione

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

- Il medicinale deve essere preferibilmente assunto 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 ai principi attivi, ad un ACE inibitore o ad un calcio-antagonista diidropiridinico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Anamnesi di angioedema causato da precedente terapia con un ACE-inibitore
- Angioedema ereditario o idiopatico
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere i paragrafi 4.4 e 4.6)
- In associazione con prodotti contenenti aliskiren in pazienti con diabete mellito o insufficienza renale (GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (vedere i paragrafi 4.5 e 5.1)
- 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
- Insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min), compresi pazienti sottoposti a emodialisi
- Insufficienza epatica grave
- Trattamento concomitante con: potenti inibitori del CYP3A4 (vedere il paragrafo 4.5), ciclosporina (vedere il paragrafo 4.5), succo di pompelmo (vedere il paragrafo 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Ipotensione sintomatica

L'ipotensione sintomatica è stata osservata raramente in pazienti con ipertensione non complicata. Nei pazienti ipertesi trattati con enalapril, è più probabile che l'ipotensione sintomatica si verifichi se il paziente è ipovolemico, ad esempio in caso di terapia con diuretici, limitazione del sale nella dieta, dialisi, diarrea o vomito (vedere il paragrafo 4.5). E' stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti affetti da insufficienza cardiaca, con o senza insufficienza renale associata. E' più probabile che ciò accada nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca grave, a seguito dell'uso di elevate dosi di diuretici dell'ansa, iponatremia o insufficienza renale. In questi pazienti, la terapia deve essere iniziata sotto controllo medico ed i pazienti devono essere seguiti attentamente in caso di modifica della dose di enalapril e/o del diuretico.

Considerazioni simili si applicano a pazienti con ischemia cardiaca o patologie cerebrovascolari per i quali un'eccessiva diminuzione della pressione arteriosa può dar luogo ad infarto miocardico o ad un incidente cerebrovascolare.

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

In alcuni pazienti affetti da insufficienza cardiaca con pressione arteriosa normale o ridotta, la somministrazione di enalapril può provocare un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa sistemica.

Questo effetto è previsto e generalmente non costituisce un motivo di interruzione del trattamento. Se l'ipotensione diventa sintomatica, può rendersi necessaria la riduzione della dose e/o l'interruzione del diuretico e/o di enalapril.

##### Sindromi da disfunzione 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 insufficienza della funzione ventricolare, è necessario prestare cautela in pazienti affetti da disfunzione ventricolare sinistra durante il trattamento con calcio-antagonisti. E' stato evidenziato che i pazienti affetti da ischemia cardiaca hanno un elevato rischio cardiovascolare durante il trattamento con alcune diidropiridine a breve durata d'azione.

Sebbene la lercanidipina abbia una lunga durata d'azione, in tali pazienti è richiesta cautela.

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

### Insufficienza renale

È richiesta particolare cautela durante la fase iniziale del trattamento con enalapril in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata. Il monitoraggio di routine di potassio e creatinina nel siero fa parte della normale gestione medica di questi pazienti durante il trattamento con enalapril.

Casi di insufficienza renale associata all'uso dell'enalapril sono stati riportati soprattutto in pazienti affetti da grave disfunzione cardiaca o patologia renale latente, compresa la stenosi dell'arteria renale. Se tempestivamente diagnosticata e adeguatamente trattata, l'insufficienza renale conseguente al trattamento con enalapril risulta generalmente reversibile.

In alcuni casi di ipertensione senza patologia renale pre-esistente, l'associazione di enalapril con un diuretico può portare ad un aumento dei livelli di urea e creatinina nel sangue. Può risultare necessaria una riduzione della dose di enalapril e/o la sospensione del diuretico. In questi casi, deve essere presa in considerazione la possibilità di stenosi latente dell'arteria renale (vedere il paragrafo 4.4 Ipertensione renovascolare).

### Ipertensione renovascolare

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

### Trapianto renale

Non esiste esperienza clinica riguardo l'uso di lercanidipina o enalapril in pazienti recentemente sottoposti a trapianto di rene. Il trattamento con ENALAPRIL E LERCANIDIPINA TECNIGEN 20 mg/10 mg non è quindi raccomandato.

### Insufficienza epatica

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

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

### Neutropenia/agranulocitosi

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

### Ipersensibilità/edema angioneurotico

Sono stati riportati casi di angioedema del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe in pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso enalapril. Questo può accadere in qualsiasi momento durante la terapia. In questi casi, il trattamento con enalapril deve essere interrotto prontamente e deve essere istituito un appropriato monitoraggio per assicurare la risoluzione dei sintomi prima della dimissione del paziente dall'ospedale. Se si verifica gonfiore della sola lingua, senza sofferenza respiratoria, i pazienti possono richiedere un'osservazione prolungata poiché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente.

Molto raramente sono riportati eventi fatali dovuti ad angioedema associato a edema laringeo o edema della lingua. E' più probabile che si manifesti ostruzione delle vie respiratorie nei pazienti in cui si manifesta coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, specialmente quelli con storia di chirurgia respiratoria.

Qualora vi sia il coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe che possono provocare l'ostruzione delle vie respiratorie, si deve somministrare prontamente un'adeguata terapia che può includere somministrazione sottocutanea di adrenalina (diluizione 1:1000; da 0,3 ml a 0,5 ml) e/o adottare tutte le misure necessarie a garantire la pervietà delle vie aeree. Nei pazienti di colore che ricevono ACE-inibitori è stata riportata una maggiore incidenza di angioedema rispetto a pazienti non di colore. I pazienti con anamnesi di angioedema non correlato alla terapia con ACE-inibitori possono essere maggiormente esposti al rischio di angioedema durante la somministrazione di un ACE-inibitore (vedere il paragrafo 4.3).

#### Reazioni anafilattoidi durante la desensibilizzazione da imenotteri

Raramente pazienti che hanno ricevuto ACE inibitori durante la desensibilizzazione contro veleno di imenotteri hanno manifestato pericolose reazioni anafilattoidi. Tali reazioni possono essere evitate sospendendo temporaneamente la terapia con l'ACE-inibitore prima di ogni trattamento di desensibilizzazione.

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

Raramente, pazienti che ricevevano ACE-inibitori durante l'afèresi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato hanno manifestato reazioni anafilattoidi pericolose. Tali reazioni possono essere evitate sospendendo temporaneamente la terapia con l'ACE-inibitore prima di ogni afèresi.

#### Ipoglicemia

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

#### Tosse

È stata osservata tosse con l'uso di ACE-inibitori. Normalmente tale tosse è di tipo non-produttivo, persistente e si risolve dopo l'interruzione della terapia. La tosse indotta da ACE-inibitori deve essere considerata nella diagnosi differenziale della tosse.

#### Chirurgia/Anestesia

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

#### Iperpotassemia

In alcuni pazienti trattati con gli ACE-inibitori, incluso enalapril, è stato osservato un innalzamento del livello di potassio sierico. I fattori di rischio per lo sviluppo di iperpotassemia includono: insufficienza renale, peggioramento della funzione renale, età (> di 70 anni), diabete mellito, eventi concomitanti come disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e assunzione concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (ad es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio così come l'assunzione concomitante di altri farmaci che possono aumentare i livelli sierici di potassio (ad esempio eparina). L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio in pazienti con funzionalità renale compromessa può portare ad un aumento significativo del potassio sierico. L'iperpotassemia può causare serie aritmie, talvolta fatali. Qualora fosse indicato l'uso contemporaneo di enalapril ed uno degli agenti sopra menzionati, essi devono essere usati con cautela e monitorando regolarmente il potassio sierico.

#### Litio

L'uso concomitante di litio ed enalapril non è generalmente raccomandato (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 aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplici blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o

aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

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

#### Induttori di CYP3A4

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

#### Differenze etniche

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

#### Gravidanza

L'uso di ENALAPRIL E LERCANIDIPINA TECNIGEN 20 mg/10 mg non è raccomandato durante la gravidanza.

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

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

#### Allattamento

L'uso di ENALAPRIL E LERCANIDIPINA TECNIGEN 20 mg/10 mg non è raccomandato durante l'allattamento (vedere il paragrafo 4.6).

#### Popolazione pediatrica

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

#### Alcol

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

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

L'effetto antiipertensivo di ENALAPRIL E LERCANIDIPINA TECNIGEN può 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***

##### Duplice 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

(es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono portare ad un significativo aumento del livello di potassio

sierico. Se ne è indicato l'uso concomitante a causa di una dimostrata ipokaliemia, essi devono essere usati con cautela e con un monitoraggio frequente del potassio sierico (vedere il paragrafo 4.4).

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

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

#### Altri antiipertensivi

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

#### Litio

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

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

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

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

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (inibitori della COX-2) possono ridurre gli effetti dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. Di conseguenza, i FANS e gli inibitori selettivi della COX-2 possono attenuare l'effetto antiipertensivo degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II o degli ACE inibitori. L'assunzione concomitante di FANS (inclusi gli inibitori della COX-2) e di antagonisti del recettore dell'angiotensina II o di ACE inibitori esercita un effetto additivo sull'aumento di potassio sierico, e può dare luogo ad un deterioramento della funzionalità renale. Questi effetti sono generalmente reversibili. In rari casi si può verificare insufficienza renale acuta, specialmente in pazienti con funzionalità renale compromessa (come gli anziani o i pazienti con ipovolemia, inclusi i pazienti trattati con diuretici). L'assunzione concomitante dei farmaci sopra menzionati va quindi gestita con prudenza nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e la funzionalità renale dopo l'inizio di una terapia concomitante deve essere monitorata periodicamente.

#### Oro

Reazioni nitritoidi (i sintomi comprendono vampate di calore, nausea, vomito e ipotensione) sono state riportate raramente in pazienti sottoposti a terapia con oro iniettabile (aurotiomalato di sodio) e somministrazione concomitante di ACE-inibitori, incluso l'enalapril.

#### Farmaci simpaticomimetici

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

#### Antidiabetici

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

#### Alcol

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

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

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

### **Lercanidipina**

#### Inibitori del CYP3A4

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

La somministrazione della lercanidipina in concomitanza con inibitori potenti del CYP3A4 (es. ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir, eritromicina, troleandomicina) è controindicata (vedere il paragrafo 4.3).

Uno studio di interazione con il ketoconazolo, un inibitore potente 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 il paragrafo 4.3). In seguito alla contemporanea somministrazione di lercanidipina e ciclosporina, è stato osservato un aumento dei livelli plasmatici di entrambi i principi attivi. Uno studio in giovani volontari sani ha dimostrato che quando viene somministrata la ciclosporina 3 ore dopo l'assunzione della lercanidipina, i livelli plasmatici della lercanidipina non cambiano, mentre l'AUC della ciclosporina aumenta del 27%. La cosomministrazione 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 il paragrafo 4.3).

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

#### Alcol

L'assunzione di alcol deve essere evitata in quanto può potenziare l'effetto vasodilatatore dei farmaci antiipertensivi (vedere il 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 (es. fenitoina, carbamazepina) e la rifampicina deve essere effettuata con cautela poiché l'effetto antiipertensivo può essere ridotto e la pressione arteriosa deve essere controllata più frequentemente del solito.

#### Digossina

In pazienti sottoposti a trattamento cronico con  $\beta$ -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 concomitante trattamento 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 della lercanidipina e del metoprololo - un  $\beta$ -bloccante eliminato principalmente dal fegato - la biodisponibilità del metoprololo è rimasta invariata, mentre quella della lercanidipina si è ridotta del 50%. Questo effetto può essere causato alla riduzione del flusso sanguigno epatico causato dai  $\beta$ -bloccanti, pertanto può verificarsi anche con altri farmaci di questa classe.

Ciononostante, la lercanidipina può essere usata in modo sicuro contemporaneamente ai bloccanti dei recettori  $\beta$ -adrenergici.

#### Cimetidina

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

#### 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.

#### 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 la AUC di simvastatina è aumentata del 56% e quella del suo principale metabolita attivo, il  $\beta$ -idrossiacido, del 28%. È improbabile che tali variazioni 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 effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

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

#### Gravidanza

##### Enalapril

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

Non sono disponibili prove epidemiologiche definitive sul rischio di teratogenesi a seguito dell'esposizione agli ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza; tuttavia, non è possibile escludere un lieve aumento del rischio. A meno che la somministrazione di ACE-inibitori non sia considerata essenziale, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono passare ad un trattamento con farmaci antiipertensivi alternativi, il cui uso risulti sicuro durante la gravidanza. Non appena la gravidanza viene diagnosticata, bisogna interrompere immediatamente il trattamento con gli ACE-inibitori e, se necessario, iniziare una terapia alternativa.

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

Qualora si fosse verificata un'esposizione agli ACE-inibitori dopo il secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I



bambini le cui madri hanno assunto gli ACE-inibitori devono essere strettamente monitorati per verificare l'insorgenza di ipotensione (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Lercanidipina*

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 all'esposizione alla lercanidipina in gravidanza, pertanto non è raccomandato 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. Gli studi sugli animali sono insufficienti riguardo la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

#### Allattamento

##### *Enalapril*

Dati limitati di farmacocinetica dimostrano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere paragrafo

5.2). Sebbene queste concentrazioni sembrano essere clinicamente irrilevanti, l'uso di enalaprilin 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, l'enalapril può essere assunto durante l'allattamento, ma in questo caso il neonato deve essere seguito per la possibile comparsa di eventi avversi.

##### *Lercanidipina*

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

#### *Associazione enalapril e lercanidipina*

ENALAPRIL E LERCANIDIPINA TECNIGEN non deve essere usato durante l'allattamento.

#### Fertilità

In alcuni pazienti trattati con calcio-antagonisti sono state riportate modifiche biochimiche reversibili nella testa degli spermatozoi, che possono 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 TECNIGEN altera moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, è consigliabile usare cautela in quanto possono verificarsi sintomi quali capogiri, astenia, stanchezza e in casi rari sonnolenza (vedere il paragrafo 4.8).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Sintesi del profilo di sicurezza

La sicurezza dell'associazione 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 l'associazione 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 osservati a seguito della singola somministrazione di uno o dell'altro componente. Le reazioni avverse più comunemente riportate durante il trattamento con l'associazione enalapril/lercanidipina sono state: tosse (4,03%), capogiri (1,67%) e cefalea (1,67%).

Nella tabella sottostante le reazioni avverse riportate negli studi clinici con somministrazione dell'associazione 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  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
Disturbi del sistema emolinfopoietico	Non comune	Trombocitopenia
	Raro	Diminuzione dell'emoglobina
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Iperpotassemia
Disturbi psichiatrici	Non comune	Ansia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiri, cefalea
	Non comune	Ipotensione ortostatica
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	Secchezza della gola, dolore orofaringeo
Patologie gastrointestinali	Non comune	Dolore addominale, stipsi, nausea
	Raro	Dispepsia, edema delle labbra, disturbi alla lingua, diarrea, secchezza delle fauci, gengivite
Patologie epatobiliari	Non comune	Aumento di ALT, aumento di AST
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 sistemiche 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.

#### Informazioni aggiuntive sui singoli componenti

##### Enalapril

Gli effetti indesiderati riportati per l'enalapril sono:

##### *Patologie del sistema emolinfopoietico*

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

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

##### *Disordini endocrini*

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

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

**Non comune:** ipoglicemia (vedere il paragrafo 4.4)

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

**Comune:** cefalea, depressione

**Non comune:** confusione, sonnolenza, insonnia, nervosismo, parestesia, vertigini

**Raro:** sogni anomali, disturbi del sonno

#### *Patologie dell'occhio*

**Molto comune:** visione offuscata

#### *Patologie cardiache e vascolari*

**Molto comune:** capogiri

**Comune:** ipotensione (inclusa ipotensione ortostatica), sincope, dolore toracico, aritmia, angina pectoris, tachicardia

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

**Raro:** fenomeno di Raynaud

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

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

**Molto comune:** tosse

**Comune:** dispnea

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

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

#### *Patologie gastrointestinali*

**Molto comune:** nausea

**Comune:** diarrea, dolore addominale, alterazione del gusto

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

**Raro:** stomatite/ulcerazioni aftose, glossite

**Molto raro:** angioedema intestinale

#### *Patologie epatobiliari*

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

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

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

**Non comune:** diaforesi, prurito, orticaria, alopecia

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

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

#### *Patologie renali e urinarie*

**Non comune:** disfunzione renale, insufficienza renale, proteinuria

**Raro:** oliguria

#### *Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*

**Non comune:** impotenza

**Raro:** ginecomastia

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

**Molto comune:** astenia

**Comune:** stanchezza

**Non comune:** spasmi muscolari, vampate di calore, tinnito, malessere, febbre

#### *Esami diagnostici*

**Comune:** iperpotassemia, aumento della creatininemia

**Non comune:** aumento dell'uremia, iponatriemia

**Raro:** aumento degli enzimi epatici, aumento della bilirubinemia

#### Lercanidipina

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.

#### *Disturbi del sistema immunitario*

**Molto raro:** ipersensibilità

#### *Disturbi psichiatrici*

**Raro:** sonnolenza

#### *Patologie del sistema nervoso*

**Non comune:** cefalea, capogiri

#### *Patologie cardiache*

**Non comune:** tachicardia, palpitazioni

**Raro:** angina pectoris

#### *Patologie vascolari*

**Non comune:** vampate di calore

**Molto raro:** sincope

#### *Patologie gastrointestinali*

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

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

**Raro:** eruzioni cutanee

#### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

**Raro:** mialgia

#### *Patologie renali e urinarie*

**Raro:** poliuria

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

**Non comune:** edema periferico

**Raro:** astenia, stanchezza

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 causare raramente dolore precordiale localizzato o angina pectoris. Molto raramente, in pazienti con angina pectoris pre-esistente, può verificarsi un aumento della frequenza, durata o gravità di questi attacchi. 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.*

#### **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 mg fino a 1000 mg ciascuna che hanno richiesto il ricovero. I sintomi riferiti (diminuita pressione sistolica, bradicardia,

irrequietezza, sonnolenza e dolore al fianco) possono essere anche stati causati dalla concomitante somministrazione di alte dosi di altri farmaci (ad es.  $\beta$ -bloccanti).

#### Sintomi del sovradosaggio di enalapril e lercanidipina assunti singolarmente

I sintomi più importanti dovuti al sovradosaggio di enalapril riportati fino ad oggi sono una marcata ipotensione (circa sei ore dopo l'ingestione delle compresse), concomitante con un blocco del sistema renina-angiotensina e stupore. I sintomi associati al sovradosaggio da ACE-inibitori possono comprendere shock circolatorio, disturbi elettrolitici, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiri, ansia e tosse. Dopo ingestione di 300 mg e 440 mg di enalapril sono stati riportati livelli sierici di enalaprilato rispettivamente 100 e 200 volte più elevati di quelli osservati normalmente in seguito a dosi terapeutiche. Come con altre diidropiridine, il sovradosaggio di lercanidipina può causare eccessiva vasodilatazione periferica con marcata ipotensione e tachicardia riflessa.

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

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

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

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

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

#### Enalapril

L'enalapril maleato è il sale maleato dell'enalapril, un derivato di due aminoacidi, la L-alanina e la L-prolina.

L'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) è una 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 dà luogo ad una diminuzione dei livelli plasmatici di angiotensina II, con un aumento dell'attività reninica plasmatica (dovuto alla rimozione del feedback negativo esercitato sul rilascio della renina) ed una diminuzione della secrezione di aldosterone.

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

Sebbene il meccanismo secondo cui l'enalapril abbassa 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 produce una riduzione della pressione arteriosa sia in clinostatismo che ortostatismo, senza un significativo aumento della frequenza cardiaca.

L'ipotensione ortostatica sintomatica non è frequente. In alcuni pazienti prima di ottenere un controllo ottimale della pressione arteriosa possono essere necessarie alcune settimane di

trattamento. L'interruzione improvvisa dell'enalapril non è stata associata al rapido aumento della pressione arteriosa.

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

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

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

IgG e della proteinuria totale.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoingTelmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno valutato 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 quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

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

### Lercanidipina

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

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

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

### Enalapril/Lercanidipina

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

– Enalapril/Lercanidipina 10 mg/10 mg

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

settimane di trattamento in doppio cieco, la riduzione della pressione arteriosa sistolica è stata superiore di 5,4 mmHg con la combinazione enalapril 10 mg/lercanidipina 10 mg rispetto alla monoterapia con lercanidipina 10 mg (-7,7 mmHg vs -2,3 mmHg,  $p < 0.001$ ). Anche la riduzione della PAD era maggiore di 2,8 mmHg con la combinazione rispetto alla monoterapia (-7,1 mmHg vs -4,3 mmHg,  $p < 0.001$ ). La percentuale di pazienti che ha risposto al trattamento è risultata significativamente più alta con la terapia di combinazione rispetto alla monoterapia: 41 % vs 24% ( $p < 0.001$ ) per la PAS e 35% vs 24% ( $p = 0.032$ ) per la PAD. Una percentuale di pazienti significativamente più alta in trattamento combinato ha ottenuto una normalizzazione della PAS (39% vs 22 %,  $p < 0.001$ ) e della PAD (29% vs 19%,  $p=0.023$ ) rispetto ai pazienti in monoterapia. Nella fase del follow-up a lungo termine di questo studio, in aperto, 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/Lercanidipina 20 mg/10 mg

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

– Enalapril/Lercanidipina 20 mg/20 mg

In un studio fattoriale in doppio cieco randomizzato con controllo attivo e placebo, condotto su 1.039 pazienti con ipertensione moderata (valori pressori misurati in posizione seduta nello studio medico di PAD:

100-109 mmHg, PAS  $< 180$  mmHg e valori pressori domiciliari di PAD  $\geq 85$  mmHg), i pazienti in trattamento con enalapril 20 mg/lercanidipina 20 mg avevano riduzioni significativamente maggiori di PAS e

PAD, sia misurata a domicilio sia misurata nello studio medico, rispetto al placebo ( $p < 0,001$ ). Differenze clinicamente rilevanti nella variazione rispetto al basale di PAD misurata nello studio medico sono state osservate fra la terapia di combinazione 20 mg/20 mg (-15,2 mmHg,  $n = 113$ ) in confronto ad enalapril 20 mg (-11,3 mmHg,  $P=0.004$ ,  $n=113$ ) o lercanidipina 20 mg da sola (-13,0 mmHg,  $P=0,092$ ,  $n=113$ ). Allo stesso modo, differenze clinicamente rilevanti sono state osservate nella variazione rispetto al basale a valle della PAS misurata nello studio medico tra la terapia di combinazione 20 mg/20 mg (-19,2 mmHg) rispetto a lercanidipina 20 mg (-13,0 mmHg,  $P = 0.002$ ) o enalapril 20 mg da solo (-15,3 mmHg,  $P=0,055$ ).

Differenze clinicamente rilevanti sono state anche osservate per PAS e PAD domiciliari. Un significativo aumento della percentuale dei rispondenti è stato osservato per la PAD (75%) e la PAS (71 %) per i pazienti in trattamento con la terapia di combinazione 20 mg/20 mg rispetto al placebo ( $p < 0,001$ ) e ad entrambe le monoterapie ( $P < 0,01$ ). La normalizzazione della pressione sanguigna è stata raggiunta da una più alta percentuale di pazienti trattati con la terapia di associazione 20 mg/20 mg (42%) rispetto al placebo (22%).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

### Proprietà farmacocinetiche dell'enalapril

#### Assorbimento

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

#### Distribuzione

Dopo l'assorbimento, l'enalapril orale viene rapidamente e ampiamente idrolizzato ad enalaprilato, un inibitore potente dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Il picco di concentrazione sierica dell'enalaprilato si ha circa 4 ore dopo una dose orale di enalapril maleato. L'emivita effettiva di accumulo dell'enalaprilato a seguito di dosi multiple di enalapril orale è 11 ore. In pazienti con normale funzionalità renale, lo stato stazionario di concentrazione di enalaprilato è stato raggiunto dopo quattro giorni di trattamento. Nell'intervallo di concentrazioni rilevanti dal punto di vista terapeutico, il legame dell'enalaprilato alle proteine plasmatiche umane non supera il 60%.

#### Biotrasformazione

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

#### Eliminazione

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

#### Insufficienza renale

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

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

#### Allattamento

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

Una donna che assume enalapril alla dose di 10 mg al giorno per via orale per 11 mesi ha un picco plasmatico di enalapril nel latte di 2  $\mu$ g/l 4 ore dopo la somministrazione e un picco plasmatico di enalaprilato di 0,75  $\mu$ g/l circa 9 ore dopo la somministrazione. La quantità totale di enalapril ed enalaprilato rilevata nel latte durante le 24 ore è stata 1,44 $\mu$ g/l e 0,63  $\mu$ g/l rispettivamente. I livelli di enalaprilato nel latte non erano rilevabili (<0,2 $\mu$ g/l) 4 ore dopo una singola dose da 5 mg di enalapril in una madre e 10 mg in due madri; i livelli di enalapril non sono stati determinati.

#### Proprietà farmacocinetiche della lercanidipina

##### Assorbimento

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

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

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

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

##### Distribuzione

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



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

#### Biotrasformazione

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

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

Inoltre, gli studi di interazione nell'uomo hanno mostrato che la lercanidipina non modifica i livelli plasmatici del midazolam, un tipico substrato di CYP3A4, o del metoprololo, un tipico substrato di CYP2D6.

Per tale motivo, alle dosi terapeutiche non è previsto che la lercanidipina inibisca la biotrasformazione di farmaci metabolizzati da CYP3A4 o CYP2D6.

#### Eliminazione

L'eliminazione avviene essenzialmente mediante biotrasformazione.

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

#### Linearità/Non linearità

La somministrazione orale di lercanidipina porta a livelli plasmatici non direttamente proporzionali alla dose (cinetica non lineare). Dopo 10, 20 o 40 mg, sono state osservate concentrazioni plasmatiche di picco in rapporto di 1:3:8 e AUC in rapporto di 1:4:18, che indicano una saturazione progressiva del metabolismo di primo passaggio. Conseguentemente, la disponibilità aumenta con l'aumento della dose.

#### Informazioni aggiuntive su popolazioni speciali

Nei pazienti anziani e nei pazienti affetti da insufficienza renale o epatica da lievi a moderate, il comportamento farmacocinetico della lercanidipina si è rivelato simile a quello osservato nella popolazione generale dei pazienti. Nei pazienti affetti da grave insufficienza renale o in pazienti dializzati sono stati riscontrati livelli più elevati del farmaco (circa 70%). In pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave, è probabile un aumento della biodisponibilità sistemica della lercanidipina in quanto il farmaco viene di norma ampiamente metabolizzato nel fegato.

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

#### Associazione enalapril/lercanidipina

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

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

#### Enalapril

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

Studi sulla tossicità riproduttiva indicano che l'enalapril ha dimostrato di non avere effetti sulla fertilità e sulle funzioni riproduttive nei ratti e di non sviluppare alcun effetto teratogeno. Uno studio condotto su femmine di ratti, cui sono state somministrate dosi prima dell'accoppiamento e durante la gestazione, ha mostrato una maggiore mortalità dei piccoli ratti durante l'allattamento. Il composto attraversa la placenta e viene escreto nel latte. La categoria degli ACE-inibitori ha mostrato di indurre effetti avversi sullo sviluppo fetale finale, con conseguente morte fetale ed effetti congeniti, in particolare a carico del cranio. Sono stati inoltre riportati casi di fetotossicità, ritardo della crescita intrauterina e pervietà del dotto arterioso. Queste anomalie dello sviluppo vengono parzialmente attribuite ad un'azione diretta degli ACE-inibitori sul sistema renina-angiotensina del feto e in parte all'ischemia dovuta a

ipotensione materna, nonché a diminuzioni del flusso sanguigno fetale-placentare e del passaggio di ossigeno/sostanze nutritive al feto.

#### Lercanidipina

Dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione.

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

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Sodio idrogeno carbonato  
Cellulosa microcristallina  
Amido pregelatinizzato  
Sodio carbossimetilamido  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

#### Rivestimento della compressa

Ipromellosa  
Macrogol 6000  
Talco  
Diossido di titanio (E171)  
Ossido di ferro giallo (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di Validità**

2 anni.

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

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

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

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

Blister in PA/Alluminio/PVC. Confezioni da 28 compresse.

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

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

Tecnigen S.r.l.

Via Galileo Galilei 40

20092 Cinisello Balsamo (MI)

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

AIC 044923011 - ENALAPRIL E LERCANIDIPINA TECNIGEN 20 mg/10 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister PA/AL/PVC

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

07/02/2018

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco