

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Enalapril + Lercanidipina Farmoz 20 mg + 10 mg comprimidos revestidos por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 20 mg de maleato de enalapril (equivalente a 15,29 mg de enalapril) e 10 mg de cloridrato de lercanidipina (equivalente a 9,44 mg de lercanidipina).

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido contém:

Sódio - 6,71 mg (sob a forma de bicarbonato de sódio e carboximetilamido sódico)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido amarelo claro ou amarelado, redondo, biconvexo e revestido por película.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Enalapril + Lercanidipina Farmoz 20 mg + 10 mg está indicado no tratamento da hipertensão arterial em doentes que não responderam adequadamente ao tratamento com enalapril 20 mg administrado isoladamente.

A associação fixa de Enalapril + Lercanidipina Farmoz 20 mg + 10 mg não está indicada no tratamento inicial da hipertensão.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Os doentes cuja pressão arterial não está adequadamente controlada pelo tratamento com enalapril 20 mg isoladamente, poderão alterar a terapêutica para um regime com doses mais altas de enalapril ou iniciar o tratamento com Enalapril + Lercanidipina Farmoz 20 mg + 10 mg.

Recomenda-se a titulação individual da dose com os componentes (i.e. enalapril ou lercanidipina) antes da mudança para a associação fixa. Quando for clinicamente apropriado, pode ser considerada a mudança direta da monoterapia para a associação de dose fixa.

#### Posologia

A dose recomendada é de um comprimido uma vez ao dia, pelo menos 15 minutos antes da refeição.

O tratamento deverá ser administrado preferencialmente de manhã. Este medicamento não pode ser administrado com sumo de toranja (ver secção 4.3 e 4.5).

Utilização nos idosos: A dose a administrar é dependente da função renal do doente (ver "Utilização na insuficiência renal").

Utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos: A utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não é atualmente recomendada uma vez que não existe experiência clínica nesta faixa etária.

Utilização na insuficiência renal: Enalapril + Lercanidipina está contraíndicado em doentes com insuficiência renal grave (clearance da creatinina <30ml/min.) ou em doentes a fazer hemodiálise (ver secção 4.3 e 4.4). É necessária precaução particular no início do tratamento de doentes com insuficiência renal ligeira a moderada.

Utilização na insuficiência hepática: Enalapril + Lercanidipina está contraíndicado na insuficiência hepática grave. É necessária precaução particular no início do tratamento de doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada.

#### 4.3 Contraíndicações

Enalapril + Lercanidipina não deve ser tomado:

- Hipersensibilidade às substâncias ativas (maleato de enalapril ou cloridrato de lercanidipina), a qualquer inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA), a qualquer dihidropiridina bloqueadora de cálcio ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1..
- Segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secção 4.4 e 4.6).
- Obstrução do fluxo ventricular esquerdo, incluindo estenose aórtica.
- Insuficiência cardíaca congestiva não tratada.
- Angina de peito instável.
- No período de 1 mês após um enfarte do miocárdio.
- Insuficiência renal grave (clearance da creatinina <30 ml/min), incluindo doentes a fazer hemodiálise).
- Insuficiência hepática.
- Coadministração com:
  - Inibidores fortes do CYP3A4 (ver secção 4.5)
  - Ciclosporina (ver secção 4.5).
  - Sumo de toranja (ver secção 4.5).
- Antecedentes de angioedema causado por terapêutica anterior com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA).
- Angioedema hereditário ou idiopático.
- O uso concomitante de Enalapril + Lercanidipina Farmoz com medicamentos contendo aliscireno é contraíndicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.5 e 5.1).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### Hipotensão sintomática

Devem tomar-se precauções especiais com o enalapril em casos de:

- hipotensão grave com pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg
- insuficiência cardíaca descompensada

A hipotensão sintomática é raramente observada em doentes hipertensos sem complicações. Em doentes hipertensos a fazer enalapril, a hipotensão é mais frequentemente observada caso o doente esteja em depleção de volume i.e. com terapêutica diurética, restrição de sal, diálise ou vômitos (ver secção 4.5). Em doentes com insuficiência cardíaca, com ou sem insuficiência renal associada, foi observada hipotensão sintomática. Esta situação tem uma maior probabilidade de ocorrência em doentes num grau mais grave de insuficiência cardíaca, como reflexo de doses elevadas de diuréticos da ansa, hiponatremia ou disfunção renal. Nestes doentes, a terapêutica deve ser iniciada sob supervisão médica e os doentes devem ser seguidos de perto sempre que a dose de enalapril e/ou diurético é ajustada. Estas considerações podem ser aplicadas em doentes com isquémia cardíaca ou doença cerebrovascular nos quais uma descida acentuada na pressão arterial pode resultar num enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

Caso ocorra hipotensão, o doente deve ser colocado em posição supina e, se necessário, deve ser-lhe administrado uma perfusão intravenosa de soro fisiológico. Uma resposta hipotensora transitória não é contra-indicação para doses mais elevadas, que podem ser administradas normalmente, sem dificuldade, após a pressão arterial tiver aumentado após expansão de volume.

Em alguns doentes com insuficiência cardíaca que tenham pressão arterial normal ou baixa, pode ocorrer um abaixamento adicional da pressão arterial sistémica com o enalapril. Este efeito pode ser antecipado e normalmente não é razão para descontinuar o tratamento. Se a hipotensão se tornar sintomática pode ser necessário reduzir a dose e/ou fazer a descontinuação do diurético e/ou enalapril.

#### Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

#### Doença do nódulo sinusal

É necessária precaução na administração de lercanidipina em caso de doença do nódulo sinusal (se não estiver colocado um pacemaker).

#### Insuficiência ventricular esquerda e doença isquémica cardíaca

Apesar de estudos hemodinâmicos controlados não terem mostrado insuficiência ventricular, deve ser tomada precaução durante o tratamento de doentes com

insuficiência ventricular esquerda com os bloqueadores dos canais de cálcio. Foi sugerido que doentes com doença cardíaca isquémica mostraram um elevado risco cardiovascular quando sob tratamento com algumas dihidropiridinas de curta duração. Apesar da lercanidipina ser de longa duração, é necessário precaução nestes doentes.

Em situações raras, algumas dihidropiridinas podem causar dor pré-cordial ou angina de peito. Muito raramente, com angina de peito pré-existente podem ter um aumento da frequência, duração ou gravidade dos ataques. Foram observados casos isolados de enfarte do miocárdio (ver secção 4.8.).

#### Utilização na insuficiência renal

É necessária precaução com o enalapril no início do tratamento de doentes com insuficiência renal leve a moderada. Nestes casos, nos doentes em tratamento com enalapril e por rotina médica, faz-se a monitorização dos níveis de potássio e creatinina.

Foram relatados casos de insuficiência renal associada ao tratamento com enalapril, em particular em doentes com insuficiência cardíaca grave ou com doença renal, incluindo estenose da artéria renal.

A insuficiência renal derivada do tratamento com enalapril pode ser reversível se o diagnóstico for feito precocemente e aplicado o tratamento adequado.

Em alguns hipertensos sem doença renal pré-existente, a associação de enalapril com um diurético pode levar a um aumento da urémia e creatinina. Nestes casos, pode ser necessário uma redução da dose do enalapril e/ou descontinuação do diurético. Torna-se necessário o despiste de estenose da artéria renal (ver secção 4.4., Hipertensão renovascular).

#### Hipertensão renovascular

Os doentes com estenose renal bilateral ou estenose da artéria de um único rim funcional estão particularmente sob o risco de desenvolvimento de hipotensão ou insuficiência renal se estiverem sob terapêutica de inibidores da ECA. Nestes doentes, o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica com doses baixas e titulação cuidadosa. A função renal deve ser determinada no início e monitorizada durante o tratamento.

#### Transplante renal

Não existe qualquer experiência na utilização da lercanidipina ou enalapril em doentes que tenham sido sujeitos a transplante renal. No entanto não é recomendado o tratamento com Enalapril + Lercanidipina nestes doentes.

#### Insuficiência hepática

O efeito anti-hipertensor da lercanidipina pode ser potenciado em doentes com insuficiência hepática.

Muito raramente, em doentes a fazer tratamento com inibidores da ECA foi observado um síndrome que tem início com icterícia colestática e progride para necrose hepática fulminante (muitas vezes fatal). O mecanismo deste síndrome não está devidamente explicado. Doentes que desenvolvem icterícia ou uma elevação acentuada das enzimas hepáticas com inibidores da ECA devem parar o tratamento com inibidores da ECA e deve ser-lhes administrado o tratamento adequado.

#### Neutropénia/agranulocitose

Em doentes com tratamento por inibidores da ECA foram relatados casos de neutropénia/agranulocitose e anemia. A neutropénia é rara em doentes com função

renal normal e sem fatores de risco particulares. O enalapril deve ser utilizado com devida precaução em doentes com doença vascular de colagénico, nos doentes sob tratamento com imunossuppressores, alopurinol, procainamida ou se qualquer destes fatores estiver presente, especialmente em insuficiência renal pré-existente. Ocorreram algumas infeções graves nestes doentes e nalguns casos não houve resposta a tratamento intensivo com antibiótico. Se o enalapril for utilizado nestes doentes, deve ser feita uma monitorização regular de leucócitos e os doentes devem relatar qualquer sinal de infeção ao médico.

#### Hipersensibilidade/edema angioneurótico

O edema angioneurótico com envolvimento da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe foi reportada em doentes tratados com inibidores da ECA, incluindo enalapril. Pode ocorrer a qualquer momento do tratamento. Nestes casos, o tratamento com enalapril deve ser imediatamente interrompido.

O doente deve ser cuidadosamente monitorizado de forma a assegurar que os sintomas estão totalmente resolvidos antes da saída do hospital. Nos casos em que o edema estiver circunscrito à face e lábios, os sintomas normalmente desaparecem sem tratamento. No entanto, os Anti-histamínicos foram úteis no alívio dos sintomas. O edema angioneurótico com envolvimento da laringe pode ser fatal. Quando a língua, glote ou laringe estão afetados e podem causar obstrução respiratória, deve ser instituído tratamento adequado sem demora (i.e administração sub-cutânea de adrenalina (diluição 1: 1000) e/ou medidas para assegurar ventilação).

Foi relatada uma incidência superior de casos de angioedema em doentes tratados com inibidores da ECA em doentes de raça negra comparados com os de raça não negra.

Doentes com antecedentes de angioedema não despoletado por um inibidor ECA podem estar sujeitos a um risco mais elevado de desenvolverem angioedema se lhes for administrado um inibidor ECA (ver também secção 4.3.).

#### Reações anafiláticas durante a dessensibilização com venenos de insetos

Ocorreram raramente reações anafiláticas quase fatais durante a terapia de dessensibilização contra venenos de insetos e uso concomitante de inibidores da ECA.

Estas reações podem ser evitadas pela descontinuação de inibidores da ECA antes do início da dessensibilização.

#### Reações anafiláticas durante a aférese de LDL

Ocorreram raramente reações anafiláticas quase fatais durante uma aferese lipoproteica de baixa densidade (LDL) com dextranosulfato e uso simultâneo de inibidores da ECA.

Estas reações podem ser evitadas pela interrupção temporária de administração de inibidores antes de cada aférese.

#### Diabéticos

Em doentes diabéticos, tratados com antidiabéticos orais ou insulina, deve ser feito um controlo da glicémia no primeiro mês de tratamento com inibidores da ECA (ver secção 4.5).

#### Tosse

O aparecimento de tosse foi associado ao tratamento com inibidores da ECA. Usualmente a tosse é não produtiva, persistente e subsiste após interrupção do

tratamento. A tosse induzida por inibidores da ECA deve ser considerada no diagnóstico diferencial da tosse.

#### Cirurgia/anestesia

Em doentes submetidos a cirurgia ou anestesia com agentes que reduzem a pressão arterial, o enalapril inibe a formação da angiotensina II, que normalmente ocorreria devida a uma secreção compensatória de renina. Se a hipotensão for desenvolvida como resultado deste mecanismo, pode ser corrigida através de expansão de volume.

#### Hipercaliémia

Foi observado um aumento do potássio sérico em alguns doentes a fazer inibidores da ECA incluindo enalapril. Os fatores de risco para hipercaliémia são: insuficiência renal, diabetes mellitus, tratamento concomitante com diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou potássio contendo substitutos de sal como também o tratamento concomitante com outros medicamentos que podem levar a um aumento dos valores de potássio séricos (i.e. heparina). Se estiver indicada qualquer terapêutica concomitante com qualquer substância acima mencionada, os níveis de potássio sérico devem ser monitorizados.

#### Indutores de CYP3A4

Os indutores de CYP3A4 como os anticonvulsivantes (i.e. fenitoína, carbamazepina) e rimfampicina podem reduzir os níveis séricos da lercanidipina pelo que a eficácia do medicamento pode ser mais baixa que a esperada (ver secção 4.5).

#### Outra medicação não recomendada

Este medicamento não é usualmente recomendado em associação com o lítio, diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio e estramustina (ver secção 4.5).

#### Diferenças étnicas

Como acontece com outros inibidores da ECA, o enalapril é menos eficaz na redução da pressão arterial em doentes de raça negra comparativamente com os de raça não negra, possivelmente porque os níveis plasmáticos de renina são normalmente mais baixos na população de raça negra hipertensa.

#### Gravidez

Enalapril + Lercanidipina Farmoz não está recomendado durante a gravidez.

Os inibidores da ECA como o enalapril não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser que a terapêutica com inibidores da ECA seja considerada essencial, as doentes que planeiam engravidar devem mudar para tratamentos alternativos com antihipertensores que tenham um perfil de segurança estabelecido para utilização durante a gravidez. Quando a gravidez for diagnosticada, o tratamento com inibidores da ECA deve ser imediatamente interrompido e, se apropriado, deve ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

O uso de lercanidipina também não é recomendado durante a gravidez ou em mulheres que planeiam engravidar (ver secção 4.6).

#### Aleitamento

Não está recomendado o uso de Enalapril + Lercanidipina Farmoz durante o aleitamento (ver secção 4.6).

#### Uso pediátrico

A segurança e eficácia desta associação não foram demonstradas em estudos controlados em crianças.

#### Álcool

O álcool deve ser evitado pois pode potenciar o efeito de antihipertensores vasodilatadores (ver secção 4.5).

#### Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente "isento de sódio".

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O efeito anti-hipertensor de Enalapril + Lercanidipina pode ser potenciado por outros anti-hipertensores como os diuréticos, b-bloqueantes, a-bloqueantes e outras substâncias.

As seguintes interações foram observadas com um ou outro constituinte da associação:

##### Maleato de enalapril

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

Algumas substâncias ativas ou classes terapêuticas podem favorecer o desenvolvimento de hipercalemia: sais de potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA, inibidores da angiotensina II, anti-inflamatórios não esteroides, heparinas (baixo peso molecular ou não fracionadas), ciclosporina, tacrolimus, trimetoprim.

A ocorrência de hipercalemia pode depender da existência de fatores de risco associados.

O risco é aumentado em combinação com os medicamentos acima referidos.

##### Associações não recomendadas

##### Diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio

Os inibidores da ECA atenuam a perda de potássio induzida pelos diuréticos. Os diuréticos poupadores de potássio (i.e. espironolactona, triamtereno ou amilorido), suplementos de potássio ou substitutos de sal contendo potássio podem levar a aumentos significativos no potássio sérico. Se o uso concomitante está indicado devido a hipocaliemia demonstrada, devem ser utilizados com precaução e a monitorização de potássio sérico deve ser feita frequentemente (ver secção 4.4).

##### Lítio

Foram relatados casos de aumentos de concentração de lítio e efeitos tóxicos durante a administração concomitante de lítio com os inibidores da ECA. O uso concomitante de diuréticos tiazídicos pode aumentar as concentrações de lítio e consequentemente aumentar o risco de toxicidade de lítio com os inibidores da ECA. O uso de enalapril com o lítio não é recomendado, mas se a associação for necessária, deve ser feita uma monitorização cuidadosa dos níveis de lítio (ver secção 4.4).

#### Estramustina

Risco de aumento de efeitos adversos como o edema angioneurótico (angioedema) (ver secção 4.4).

#### Associações que necessitam de precauções de utilização

##### Antidiabéticos

Estudos epidemiológicos sugeriram que o uso concomitante de inibidores da ECA e antidiabéticos (insulina, antidiabéticos orais) podem levar a um aumento de redução da glicémia (com risco de hipoglicémia). Estes casos são mais suscetíveis de ocorrer nas primeiras semanas de tratamento com a associação e em doentes com insuficiência renal.

##### Diuréticos (tiazidas ou diuréticos da ansa)

Tratamentos com doses elevadas de diuréticos podem levar a uma depleção de volume e risco de hipotensão quando iniciado o tratamento com enalapril (ver secção 4.4). O efeito hipotensor pode ser reduzido pela descontinuação do diurético, corrigindo o volume perdido, administrando sal, ou iniciando tratamento com uma dose baixa de enalapril.

##### Anti-inflamatórios não esteroides (AINE's)

O tratamento crónico com AINE's pode reduzir o efeito anti-hipertensor de um inibidor ECA. Os AINE's e os inibidores da ECA exercem um efeito aditivo no aumento dos níveis de potássio sérico e podem resultar na deterioração da função renal. Este aspeto é normalmente reversível. Raramente, pode ocorrer insuficiência renal aguda especialmente em doentes com insuficiência renal como os idosos e doentes desidratados.

##### Baclofeno

Aumento do efeito hipertensor. Deve ser monitorizada a pressão arterial e deve ser adaptada a dose de anti-hipertensor, caso seja necessário.

##### Ciclosporina

A ciclosporina aumenta o risco de hipercaliémia com os inibidores da ECA.

##### Álcool

O álcool aumenta o efeito hipotensor com os inibidores da ECA.

#### Associações a ter em conta

##### Amifostina

Aumento do efeito anti-hipertensivo.

##### Antidepressivos tricíclicos/neurolépticos/anestésicos/narcóticos



O uso concomitante de certos agentes anestésicos, antidepressivos e neurolépticos com os inibidores da ECA podem levar a uma maior redução na pressão arterial (ver secção 4.4.).

Corticosteroides, tetracosactido (sistémico) (exceto hidrocortisona utilizada como substituta na doença de Addison's)  
Efeito anti-hipertensor reduzido (sal-induzido corticosteroide/retenção de volume).

#### Outros anti-hipertensores

O uso concomitante com outros anti-hipertensores pode aumentar os efeitos hipotensores do enalapril. O uso concomitante de Trinitrato de glicerilo e outros nitratos ou outros vasodilatadores pode levar a redução da pressão arterial.

Alopurinol, citostáticos ou agentes imunossupressores, corticosteroides sistémicos ou procainamida

A administração concomitante com inibidores da ECA pode levar a um aumento do risco de leucopénia.

#### Antiácidos

Os antiácidos induzem uma diminuição da biodisponibilidade dos inibidores da ECA.

#### Simpaticomiméticos

Os simpaticomiméticos podem reduzir o efeito anti-hipertensor dos inibidores da ECA. É possível que ocorra uma resposta reduzida às aminas pressoras (i.e. adrenalina), mas não suficiente para excluir o seu uso.

#### Ácido acetilsalicílico e trombolíticos

O enalapril pode ser administrado sem problemas concomitantemente com o ácido acetilsalicílico (em doses adequadas para a profilaxia cardiovascular) e trombolíticos.

#### Ouro

Foram relatadas reações nitritoides (os sintomas incluem rubor facial, náuseas, vômito e hipotensão) em terapia com ouro injetável (Aurotiomalato de sódio) e terapêutica concomitante com inibidores da ECA incluindo enalapril.

#### Lercanidipina

##### Associações contraindicadas

##### Inibidores CYP3A4

A lercanidipina é conhecida com sendo metabolizada pelo enzima CYP3A4 e, por isso, os inibidores e indutores do CYP3A4 administrados concomitantemente podem interagir com o metabolismo e eliminação da lercanidipina.

Está contraindicada a coadministração de lercanidipina com os inibidores potentes do CYP3A4 (p. ex.: cetoconazol, itraconazol, ritonavir, eritromicina, troleandomicina) (ver secção 4.3).

Um estudo de interação com um forte inibidor do CYP3A4, o cetoconazol, mostrou um aumento considerável dos níveis plasmáticos da lercanidipina (um aumento de 15 vezes da AUC e um aumento de 8 vezes da C<sub>max</sub> do eutómero S-lercanidipina).

##### Ciclosporina

A ciclosporina e a lercanidipina não devem ser administradas conjuntamente (ver secção 4.3).

Foram observados aumentos dos níveis plasmáticos da lercanidipina e ciclosporina após administração concomitante. Um estudo com voluntários jovens saudáveis mostrou que, quando a ciclosporina foi administrada 3 horas após a toma de lercanidipina, os níveis plasmáticos de lercanidipina não sofreram alteração, enquanto a AUC da ciclosporina aumentou 27%. Contudo, a coadministração de lercanidipina com ciclosporina provocou um aumento de 3 vezes nos níveis plasmáticos de lercanidipina e um aumento de 21% na AUC da ciclosporina.

#### Sumo de toranja

A lercanidipina não deve ser administrada com sumo de toranja (ver secção 4.3).

Tal como outras dihidropiridinas, a lercanidipina é sensível à inibição do metabolismo pelo sumo de toranja, com uma subida consequente da sua disponibilidade sistémica e aumento do efeito hipotensor.

#### Associações que necessitam de precaução para utilização

##### Álcool

Deve evitar-se o consumo de álcool porque pode potenciar o efeito vasodilatador dos fármacos anti-hipertensores (ver secção 4.4).

##### Substratos do CYP3A4

Devem tomar-se cuidados particulares quando a lercanidipina for prescrita concomitantemente com outros substratos do CYP3A4, como terfenadina, astemizol, fármacos antiarrítmicos da classe III, tais como a amiodarona e a quinidina.

##### Indutores do CYP3A4

A coadministração de lercanidipina com indutores do CYP3A4, tais como anticonvulsivantes (p. ex.: fenitoína, carbamazepina) e rifampicina deve ser abordada com cuidado, dado que o efeito anti-hipertensor pode ser diminuído, devendo-se monitorizar a pressão arterial mais frequentemente do que o habitual.

##### Digoxina

A coadministração de 20 mg de lercanidipina em doentes submetidos a tratamento crónico com b-metildigoxina não revelou qualquer evidência de interação farmacocinética. Voluntários saudáveis tratados com digoxina após uma dose de 20 mg de lercanidipina administrada em jejum, apresentaram um aumento médio de 33% na C<sub>max</sub> da digoxina, enquanto que a AUC e a depuração renal não foram significativamente alteradas. Doentes submetidos a tratamento concomitante com digoxina devem ser cuidadosamente monitorizados do ponto de vista clínico relativamente a sinais de toxicidade pela digoxina.

#### Associações que devem ser tidas em consideração

##### Midazolam

Quando administrada concomitantemente com midazolam a voluntários idosos, numa dose de 20 mg por via oral, a absorção da lercanidipina foi aumentada (em aproximadamente 40%) e a taxa de absorção diminuída (t<sub>max</sub> foi retardada de 1,75 para 3 horas). As concentrações de midazolam não sofreram modificações.

##### Metoprolol

Quando a lercanidipina foi coadministrada com metoprolol, um beta-bloqueante eliminado principalmente pelo fígado, a biodisponibilidade do metoprolol não foi alterada, enquanto que a da lercanidipina foi reduzida em 50%. Este efeito pode dever-se à redução no fluxo sanguíneo hepático causada pelos beta-bloqueadores e pode, conseqüentemente, ocorrer com outros fármacos da mesma classe. Desta forma, a lercanidipina pode ser administrada com segurança conjuntamente com fármacos bloqueadores dos recetores beta-adrenérgicos, mas poderá ser necessário um ajuste da dose.

#### Cimetidina

A administração simultânea de 800 mg por dia de cimetidina não causa modificações significativas nos níveis plasmáticos de lercanidipina, porém são necessárias precauções com doses mais elevadas dado que a biodisponibilidade e o efeito hipotensor da lercanidipina podem ser aumentados.

#### Fluoxetina

Um estudo de interação com a fluoxetina (um inibidor do CYP2D6 e do CYP3A4), conduzido em voluntários com idades de  $65 \pm 7$  anos (média  $\pm$  d.p.), não demonstrou modificação clinicamente relevante da farmacocinética da lercanidipina.

#### Sinvastatina

Quando uma dose de 20 mg de lercanidipina foi reiteradamente coadministrada com 40 mg de sinvastatina, a AUC da lercanidipina não foi significativamente alterada, enquanto que a AUC da sinvastatina aumentou 56% e a do seu metabolito ativo, b-hidroxiácido, aumentou 28%. É improvável que tais alterações tenham relevância clínica. Nenhuma interação é esperada quando a lercanidipina é administrada de manhã e a sinvastatina à noite, tal como indicado para este fármaco.

#### Varfarina

A coadministração de 20 mg de lercanidipina a voluntários saudáveis em jejum não alterou a farmacocinética da varfarina.

### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

#### Gravidez

##### Enalapril

A utilização de inibidores da ECA (enalapril) não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A utilização de inibidores da ECA (enalapril) está contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após exposição aos inibidores da ECA durante o primeiro trimestre da gravidez não foi conclusiva; no entanto, um pequeno aumento no risco não pode ser excluído. A não ser que a terapêutica continuada com inibidores da ECA seja considerada essencial, as doentes que planeiam engravidar devem alterar a sua terapêutica anti-hipertensora que tenham um perfil de segurança bem estabelecido para ser utilizada na gravidez. Quando a gravidez for diagnosticada, deve ser parado imediatamente o tratamento com inibidores da ECA e, se apropriado, deve ser iniciada uma terapêutica alternativa.

Uma exposição prolongada aos inibidores da ECA durante o segundo e terceiro trimestres induz fetotoxicidade humana (função renal diminuída, oligohidrâmnios, atraso da ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercalemiemia) (ver secção 5.3).

Observou-se a ocorrência de oligohidrâmnio materno, presumivelmente por diminuição da função renal fetal, podendo resultar em contraturas dos membros, deformações craniofaciais e desenvolvimento pulmonar hipoplásico.

No caso de ter havido exposição aos inibidores da ECA a partir do segundo trimestre de gravidez, recomendam-se exames de ultrassonografia à função renal e ao crânio. Os recém-nascidos cujas mães tenham tomado inibidores da ECA devem ser cuidadosamente observados relativamente a hipotensão (ver secções 4.3 e 4.4).

O enalapril, que passa a placenta, foi removido da circulação do recém-nascido por diálise peritoneal em quantidades clinicamente significativas. Teoricamente, pode ser removido por transfusão de permuta.

#### Lercanidipina

Estudos em animais com lercanidipina não demonstraram efeitos teratogénicos, mas estes foram observados com outros compostos dihidropiridínicos.

Não estão disponíveis estudos de exposição durante a gravidez com a lercanidipina, pelo que a sua utilização durante a gravidez ou em mulheres que planeiam engravidar não é recomendada.

#### Lercanidipina e enalapril em associação

Consequentemente, o uso de Enalapril + Lercanidipina não é recomendado durante o primeiro trimestre da gravidez e está contra-indicado a partir do segundo trimestre.

#### Amamentação

##### Enalapril

Os dados farmacocinéticos são limitados e demonstraram concentrações muito baixas no leite materno (ver secção 5.2). Embora estas concentrações pareçam ser clinicamente irrelevantes, a utilização de Enalapril + Lercanidipina durante o aleitamento não está recomendada para recém-nascidos prematuros e durante as primeiras semanas após o parto, devido ao risco hipotético de efeitos cardiovasculares e renais, e porque não há suficiente experiência clínica. No caso de uma criança mais velha, a utilização de Enalapril + Lercanidipina pode ser considerada na mãe a amamentar, se este tratamento for necessário para a mãe e os efeitos adversos forem monitorizados na criança.

##### Lercanidipina

A excreção de lercanidipina no leite materno é desconhecida.

#### Lercanidipina e enalapril em associação

Consequentemente, não está recomendada a utilização de Enalapril + Lercanidipina durante o aleitamento.

#### Fertilidade

Foram relatados alguns casos de alterações bioquímicas reversíveis na cabeça dos espermatozoides em doentes tratados com bloqueadores de cálcio. Em casos de

insucesso repetido de fertilizações in vitro e nenhuma outra explicação é encontrada, deve ser considerada como causa a utilização de bloqueadores dos canais de cálcio.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Experiências clínicas com enalapril + lercanidipina e os seus constituintes sugerem que a incapacidade de conduzir ou utilizar máquinas não é provável. No entanto, é recomendada precaução pois podem ocorrer tonturas, astenia, fadiga e em casos raros sonolência. (ver secção 4.8).

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis da associação são semelhantes aos observados individualmente para cada constituinte.

Em ensaios clínicos controlados utilizando Enalapril + Lercanidipina 20 mg + 10 mg incluindo 410 doentes, foram relatados os seguintes efeitos adversos descritos na tabela.

A tabela seguinte apresenta a incidência de reações adversas que pelo menos terão uma relação causal, agrupadas por Classes de Sistemas de Órgãos segundo classificação MedDRA, e ordenadas por frequência: muito frequentes ( $>1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $<1/100$ ), raros ( $\geq 1/1000$  a  $<1/10000$ ), muito raros ( $<1/10000$ ) desconhecido (não pode ser estimado pelos dados disponíveis).

Frequência	Frequentes ( $\geq 1/100$ a $<1/10$ )	Pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ a $<1/100$ )
Classe de sistemas de órgãos		
Doenças do sistema imunitário		Angioedema*
Doenças do sangue e do sistema linfático		Trombocitopénia
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hipertrigliceridemia*
Perturbações do foro psiquiátrico		Ansiedade*
Doenças do sistema nervoso	Dor de cabeça Tontura (incluindo tontura postural)	
Cardiopatias		Palpitações
Vasculopatias	Rubor	Hipotensão*
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	Dor Faringolaríngea*
Doenças gastrointestinais		Dor abdominal Obstipação* Dispepsia* Náusea* Distúrbio da língua*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Eritema* Rash*

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia*
Doenças renais e urinárias		Noctúria*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema periférico	Astenia Fadiga Sensação de calor*
Exames complementares de diagnóstico		Aumento de ALT Aumento de AST
Nota: * apenas num doente		

Informação adicional nos componentes individuais.

Enalapril individualmente

De entre as reações adversas relatadas para enalapril estão:

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Pouco frequente: anemia (incluindo aplástica e forma hemolítica)

Rara: neutropénia, trombocitopenia, agranulocitose, distúrbio da medula óssea, pancitopenia, linfadenopatia.

Doenças do sistema imunitário:

Frequentes: Foram relatados casos de hipersensibilidade, angioedema: edema angioneurótico da face, extremidades, lábios, língua, glote e laringe (ver secção 4.4.)

Raro: Distúrbio autoimune

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Pouco frequentes: hipoglicémia (ver secção 4.4.), anorexia

Perturbações do foro psiquiátrico:

Frequentes: depressão

Pouco frequentes: estado de confusão, sonolência, insónia, irritabilidade

Raro: sonhos anormais, distúrbios do sono

Doenças do sistema nervoso:

Muito frequente: tontura

Frequente: dor de cabeça

Pouco frequente: parestesia

Afeções oculares:

Muito frequente: visão turva

Afeções do ouvido e do labirinto:

Pouco frequentes: vertigem, zumbidos

Cardiopatias:

Frequentes: enfarte do miocárdio, hipotensão secundária a excessiva em doentes de alto risco (ver secção 4.4.), arritmia, angina de peito, taquicardia.

Pouco frequente: palpitações

Vasculopatias:

Frequentes: hipotensão, síncope, acidente cerebrovascular, hipotensão secundária a excessiva em doentes de alto risco (ver secção 4.4)

Pouco frequentes: rubor, hipotensão ortostática

Raro: Fenómeno Raynaud's

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Muito frequentes: Tosse

Frequentes: Dispneia

Pouco frequentes: Rinorreia, dor faringolaríngea e disfonia, broncoespasmo/asma

Raros: Infiltração pulmonar, rinite, alveolite alérgica, pneumonia eosinófila

Doenças gastrointestinais:

Muito frequentes: náusea

Frequentes: diarreia, dor abdominal, disgeusia

Pouco frequentes: ileus, pancreatite, vômito, dispepsia, obstipação, desconforto no estômago, boca seca, úlcera péptica

Raro: estomatite, estomatite aftosa, glossite

Muito raro: angioedema intestinal

Afeções hepatobiliares:

Raros: insuficiência renal, hepatite, hepatite colestática ou necrosante, colestase (incluindo icterícia)

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Frequentes: rash

Pouco frequentes: hipersudação, prurido, urticária, alopecia

Raro: eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliativa, necrólise tóxica epidérmica, pêfigo

Foi relatado um sintoma complexo que pode incluir um ou mais dos seguintes sintomas:

febre, serosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, anticorpos antinucleares positivos (ANA), aumento da taxa de sedimentação eritrocitária, eosinofilia e leucocitose.

Podem ocorrer rash, fotosensibilidade ou outras manifestações dermatológicas.

Afeções músculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Pouco frequentes: espasmos musculares

Doenças renais e urinárias:

Pouco frequentes: insuficiência renal, proteinúria

Raro: oligúria

Doenças dos órgãos genitais e da mama:

Pouco frequente: disfunção erétil

Raro: ginecomastia

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Muito frequente: astenia

Frequente: fadiga, dor torácica

Pouco frequente: mal-estar

Exames complementares de diagnóstico:

Frequente: aumento do potássio sérico, aumento da creatinemia

Pouco frequente: aumento da urémia, diminuição da natrémia

Raro: diminuição hemoglobina, diminuição hematócrito, aumento das enzimas hepáticas, aumento da bilirrubina sanguínea.

Lercanidipina

As reações adversas ocorreram em aproximadamente 1,8% de doentes tratados.

As reações adversas que foram relatadas mais frequentemente em ensaios clínicos foram dores de cabeça, tonturas, edema periférico, taquicardia, palpitações e rubor, cada uma ocorrendo em menos de 1% dos doentes.

Doenças do sistema imunitário

Muito raro: hipersensibilidade

Perturbações do foro psiquiátrico:

Raro: sonolência

Doenças do sistema nervoso:

Pouco frequentes: dor de cabeça, tonturas

Cardiopatias:

Pouco frequentes: taquicardia, palpitações

Raro: angina de peito

Vasculopatias:

Pouco frequentes: rubor

Muito raro: síncope

Doenças gastrointestinais:

Raro: náusea, dispepsia, diarreia, dor abdominal, vômitos.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Raro: rash

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Raro: mialgia

Doenças renais e urinárias:

Raro: poliúria

Perturbações gerais e alterações do local de administração:

Pouco frequentes: edema periférico

Raro: astenia, fadiga

De relatos espontâneos em experiência pós-marketing, foram relatadas muito raramente as seguintes reações adversas (<1/10000): hipertrofia gengival, aumentos reversíveis de transaminases no sangue, hipotensão, frequência urinária e dor no peito.



Algumas dihidropiridinas podem levar a dor pré-cordial localizada ou angina de peito. Muito raramente, doentes com angina de peito pré-existente podem ter um aumento da frequência, duração ou gravidade das crises anginosas. Podem ocorrer casos isolados de enfarte do miocárdio.

A lercanidipina não parece estar relacionada com qualquer efeito adverso a nível da glicémia ou dos níveis séricos lipídicos.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Até ao momento não foram descritos casos de sobredosagem com enalapril + lercanidipina.

Os sintomas mais prováveis de sobredosagem são hipotensão, bradicardia, taquicardia reflexa, choque, estupor, distúrbios eletrolíticos e insuficiência renal.

#### Tratamento da sobredosagem:

O tratamento consiste na eliminação do veneno e reestabelecimento de condições cardiovasculares estáveis. Após ingestão oral está indicado proceder-se a uma lavagem gástrica possivelmente combinada com irrigação intestinal.

#### Sobredosagem com enalapril:

Existe pouca informação de sobredosagem em adultos.

#### Sintomas:

Os sintomas mais relevantes de sobredosagem relatados são hipotensão acentuada (em alguns casos o início é de 6 horas após ingestão dos comprimidos), concomitantemente com bloqueamento do sistema renina-angiotensina e estupor.

Os sintomas associados à sobredosagem dos inibidores da ECA podem incluir: choque circulatório, distúrbios eletrolíticos, insuficiência renal, hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, tonturas, ansiedade e tosse. Foram relatados níveis de enaprilato no soro cerca de 100 a 200 vezes superiores após ingestão de doses terapêuticas de 300 a 440 mg de enalapril respetivamente.

#### Tratamento:

O tratamento recomendado na sobredosagem é de infusão intravenosa de solução salina.

Se a hipotensão ocorrer o doente deverá ser colocado na posição de choque. Se disponível, deve ser feito o tratamento com infusão de angiotensina II e/ou catecolaminas. Se os comprimidos forem consumidos recentemente, devem ser tomadas medidas para eliminar o maleato de enalapril (ex: vômito, lavagem gástrica, administração de adsorventes ou sulfato de sódio). O enaprilato pode ser removido da circulação através da hemodiálise (ver secção 4.4). Está indicada a terapêutica com pacemakers em casos de bradicardia resistente à terapêutica. Sinais vitais, eletrólitos séricos e creatinina devem ser continuamente monitorizados.

Sobredosagem com lercanidipina:

Sintomas:

Como com outras dihidropiridinas, pode esperar-se que a sobredosagem conduza a vasodilatação periférica excessiva com hipotensão marcada e taquicardia reflexa.

Em experiências pós-comercialização foram relatados 3 casos de sobredosagem (foram ingeridos 150 mg, 280 mg e 800 mg de lercanidipina numa tentativa de suicídio).

O primeiro doente desenvolveu sonolência, o segundo doente desenvolveu choque cardiogénico com isquémia cardíaca grave e insuficiência renal moderada. O terceiro doente apresentou vômito e hipotensão. Todos os doentes recuperaram sem sequelas.

Tratamento:

Nos casos acima mencionados, o tratamento consistiu respetivamente em: lavagem gástrica, catecolaminas em dose elevadas, furosemida, digitálicos e expansores de plasma parentéricos; carvão ativado, laxativos e dopamina intravenosa.

No caso de hipotensão grave, bradicardia e inconsciência, o suporte cardiovascular pode ser útil, com atropina intravenosa para combate a bradicardia.

Tendo em consideração a ação farmacológica prolongada da lercanidipina, o estado cardiovascular dos doentes que tomaram uma sobredose deve ser monitorizado pelo menos 24 horas. Não existe informação sobre o valor da diálise. Uma vez que o fármaco é altamente lipofílico, é pouco provável que os níveis plasmáticos sejam indicativos da duração da fase de risco. A diálise pode não ser eficaz.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.2.1 - Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Modificadores do eixo renina angiotensina. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina.

3.4.3 - Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Bloqueadores da entrada do cálcio.

Código ATC: C09BB02

Enalapril + Lercanidipina 20 mg + 10 mg é uma associação fixa de um inibidor ECA (enalapril 20 mg) e de um bloqueador dos canais de cálcio (lercanidipina 10 mg).

Num ensaio clínico piloto fase III, duplamente cego, conduzido em 327 doentes sem resposta ao enalapril 20 mg (definidos como TAD 95-114 e TAS 140-189 mmHg) que fizeram terapêutica com enalapril 20 mg + lercanidipina 10 mg, alcançaram uma

redução significativa dos TAS comparativamente com os em monoterapia (-9,8 vs -6,7 mmHg,  $p=0,013$ ) e nos de TAD (-9,2 vs -7,5 mmHg,  $p=0,015$ ). As taxas de resposta não foram significativamente mais elevadas com a associação do que em monoterapia (53% vs 43%,  $p=0,076$  para TAD e 41% vs 33%,  $p=0,116$  para SSBP) e uma percentagem não mais significativamente elevada de doentes na associação tiveram normalização de TAD (48% vs 37%,  $p=0,055$ ) e de TAS (33% vs 28%,  $p=0,325$ ) comparativamente com doentes em monoterapia. Não existem dados comparativos com a associação enalapril 20mg + lercanidipina 20 mg).

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET ("ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial") e VA NEPHRON-D ("The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes")) têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo ALTITUDE ("Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints") foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

O maleato de enalapril é o sal de enalapril, um derivado com dois aminoácidos L-alanina e L-prolina. A enzima de conversão em angiotensina (ECA) é uma peptidil dipeptidase que cataliza a conversão da angiotensina I para o agente vasoconstritor angiotensina II. Após absorção o enalapril é hidrolisado a enaprilato que inibe a ECA. Inibição da ECA resulta num decréscimo plasmático de angiotensina II, que leva a um aumento plasmático da atividade da renina (devido à retirada do efeito feedback negativo da libertação da renina) e decréscimo da secreção da aldosterona.

Uma vez que a ECA é idêntica à quinase II o enalapril pode também inibir a degradação da bradiquinina, um potente péptido vasoconstritor. No entanto, o papel deste mecanismo no efeito terapêutico do enalapril ainda não está esclarecido. Apesar do mecanismo pelo qual o enalapril reduz a pressão arterial estar primariamente atribuído à supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o enalapril é antihipertensor mesmo em doentes com baixos níveis de renina. A

administração de enalapril aos doentes hipertensos reduz tanto a pressão arterial supina como a de posição levantada sem um aumento frequência cardíaca.

A hipotensão postural sintomática é rara. Em alguns doentes pode levar algumas semanas de tratamento antes de alcançar um controlo ótimo da pressão arterial. A interrupção abrupta de enalapril não está associada a um aumento rápido da pressão arterial.

A inibição efetiva da atividade ECA ocorre normalmente 2 a 4 horas após administração oral de uma dose única de enalapril. O início de efeito da ação antihipertensora foi observado após uma hora com um máximo de redução da pressão arterial observada 4 a 6 horas após a administração. A duração de ação é dose-relacionada, mas a doses recomendadas, os efeitos anti-hipertensores e hemodinâmicos persistiram pelo menos 24 horas.

Estudos hemodinâmicos em doentes com hipertensão essencial demonstraram que a redução da pressão arterial estava associada com uma diminuição da resistência arterial periférica e com um aumento no output cardíaco; o efeito na frequência cardíaca foi nula ou reduzida. Após administração de enalapril, o fluxo sanguíneo renal aumentou enquanto que a taxa de filtração glomerular permaneceu igual. Não houve sinais de retenção de sódio ou de água. No entanto, em doentes com uma taxa de filtração glomerular baixa antes do início do tratamento, esta taxa geralmente aumentou. Diminuição da albuminúria e excreção renal de IgG e proteínas totais foram verificadas após a ingestão de enalapril em ensaios clínicos de curta duração em diabéticos e não diabéticos com doença renal.

A lercanidipina é um antagonista do cálcio do grupo das dihidropiridinas e inibe o fluxo transmembranar do cálcio para o músculo cardíaco e músculo liso. O mecanismo de ação anti-hipertensivo é baseado num efeito relaxante direto no músculo liso vascular, levando a uma redução da resistência total periférica. Devido ao seu grande coeficiente de partição membranar a lercanidipina tem uma ação antihipertensiva prolongada e não apresenta efeitos inotrópicos negativos devido à sua alta seletividade vascular.

Uma vez que a vasodilatação produzida pela lercanidipina tem um início de ação gradual, raramente se observa nos doentes hipertensos uma hipotensão aguda com taquicardia reflexa. Como com outras 1,4-dihidropiridinas assimétricas, a atividade anti-hipertensora da lercanidipina é devida ao S-enantiómero.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não foram observadas interações farmacocinéticas na associação de enalapril com lercanidipina.

### Farmacocinética de enalapril

#### Absorção

O enalapril oral é rapidamente absorvido, com pico de concentrações plasmáticas de enalapril a ocorrerem numa hora. Com base em recuperação urinária, a extensão da absorção de enalapril de maleato de enalapril oral é de 60%. A absorção oral de enalapril não é afetada pela presença de alimentos no trato gastrointestinal.

#### Distribuição

Após absorção oral o enalapril oral é rapidamente absorvido e extensamente hidrolisado a enaprilato, um potente inibidor da enzima de conversão da angiotensina. Os picos de concentração do enaprilato ocorrem 3 a 4 horas após a administração oral do maleato de enalapril. A semivida efetiva para acumulação de enalapril após concentrações de enaprilato foi atingida após 4 dias de tratamento. Entre a gama de concentrações que são terapeuticamente relevantes, a ligação de enalapril às proteínas humanas plasmáticas não ultrapassa os 60%.

#### Biotransformação

Para além da conversão em enaprilato, não existe evidência de metabolização significativa do enalapril.

#### Eliminação

A eliminação de enaprilato é principalmente renal. Os principais componentes na urina são o enaprilato, cerca de 40% da dose e enalapril não modificado (cerca de 20%).

#### Insuficiência renal

A exposição ao enalapril e enaprilato está aumentada em doentes com insuficiência renal. Em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (clearance da creatinina 40-60 ml/min), o steady state AUC do enaprilato foi de aproximadamente duas vezes superior do que em doentes com função renal normal após administração de 5 mg uma vez ao dia. Em situações de insuficiência renal 30 ml/min) a AUC aumentou cerca de 8 vezes. Agravado (clearance da creatinina  $\leq$  semivida efetiva do enaprilato a seguir a doses repetidas de maleato de enalapril é prolongada a este nível de insuficiência renal e o tempo para atingir o steady state aumenta (ver secção 4.2). O enaprilato pode ser removido da circulação geral por hemodiálise. A clearance renal é de 62 ml/min.

#### Aleitamento

Após uma dose oral única de 20 mg em cada cinco mulheres no pós-parto, a média da concentração máxima de enalapril no leite foi 1.7  $\mu$ g/L (intervalo 0,54-5,9 mg/L) 4 a 6 horas após a administração. A média da concentração máxima de enaprilato foi 1.7  $\mu$ g/L (intervalo de 1,2 a 2.3  $\mu$ g/L); os picos ocorreram em vários momentos durante o período de 24 horas. Utilizando os dados das concentrações máximas no leite, estima-se que a ingestão máxima de enalapril por um bebé alimentado exclusivamente com leite materno seja de cerca de 0,16% da dose materna ajustada ao peso. Uma mulher que esteve a tomar diariamente 10 mg de enalapril por via oral, durante 11 meses atingiu concentrações máximas de enalapril no leite de 2 mg/L, 4 horas após a administração e de enaprilato de 0,75 mg/L, cerca de 9 horas após a administração. A quantidade total de enalapril e enaprilato medidos no leite durante o período de 24 horas foi 1.44  $\mu$ g/L e 0,63 mg/L, respetivamente. 4 horas após a administração de uma dose única de 5 mg de enalapril (<0.2  $\mu$ g/L) os níveis de enaprilato no leite foram indetetáveis numa mãe e de uma dose única de 10 mg em duas mães; níveis de enalapril não foram determinadas.

#### Farmacocinética da lercanidipina

##### Absorção:

A lercanidipina é completamente absorvida após administração oral e os níveis plasmáticos máximos, ocorrem cerca de 1,5 – 3 horas após a administração.

Os dois enantiómeros de lercanidipina apresentam um perfil similar de nível plasmático: o tempo para se atingir a concentração plasmática máxima é o mesmo, a concentração plasmática máxima e a AUC são, em média, 1,2 vezes mais elevadas para o (S)-enantiómero e as semividas de eliminação dos dois enantiómeros são essencialmente as mesmas. Não se observou interconversão in vivo dos enantiómeros.

Devido a um alto metabolismo de primeira passagem, a biodisponibilidade absoluta de lercanidipina administrada oralmente a doentes, em condições de ausência de jejum, é de cerca de 10%, embora seja reduzido para 1/3 quando administrado em jejum a voluntários saudáveis.

A disponibilidade oral da lercanidipina aumenta 4 vezes quando é ingerida até 2 horas após uma refeição rica em gorduras. Assim a lercanidipina deve ser tomada antes das refeições.

#### Distribuição:

A distribuição do plasma para os tecidos e órgãos é rápida e extensa.

O grau de ligação da lercanidipina às proteínas séricas é superior a 98%. Uma vez que os níveis de proteínas plasmáticas estão reduzidos em doentes com disfunção hepática ou renal grave, a fração livre do fármaco pode estar aumentada.

#### Biotransformação:

A lercanidipina é extensamente metabolizada pelo CYP3A4; não se encontrou o fármaco precursor na urina ou nas fezes. É convertido predominantemente em metabolitos inativos e cerca de 50% da dose é excretada na urina.

Testes "invitro" com microsomas do fígado humano demonstraram que a lercanidipina apresenta um certo grau de inibição do CYP3A4 e do CYP2D6, em concentrações 160 e 40 vezes superiores, respetivamente, às alcançadas no pico máximo plasmático após a dose de 20mg.

Além disso, estudos de interação em seres humanos demonstraram que a lercanidipina não alterou os níveis plasmáticos de midazolam, um substrato típico do CYP3A4, nem do metoprolol, um substrato típico do CYP2D6. Consequentemente, a inibição da biotransformação de fármacos metabolizados pelo CYP3A4 e CYP2D6 não é previsível com doses terapêuticas de lercanidipina.

#### Eliminação:

A eliminação processa-se essencialmente por biotransformação.

Foi calculada uma semivida média de eliminação terminal de 8-10 horas e a atividade terapêutica dura 24 horas, devido à sua elevada ligação aos lípidos da membrana. Não se observou acumulação durante a administração repetida.

#### Linearidade/não linearidade:

A administração oral de lercanidipina origina níveis plasmáticos de lercanidipina que não são diretamente proporcionais à dose (cinética não linear). Após 10, 20 ou 40 mg, as concentrações plasmáticas máximas observadas encontravam-se num rácio de 1:3:8 e as áreas sob as curvas de concentração plasmática-tempo no rácio de 1:4:18, sugerindo uma saturação progressiva do metabolismo de primeira passagem. Em conformidade, a disponibilidade aumenta com a elevação da dose.

#### Informação adicional em populações especiais:

Em doentes idosos e em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada ou insuficiência hepática ligeira a moderada, verificou-se que o comportamento farmacocinético da lercanidipina era similar ao observado na população geral de doentes; doentes com insuficiência renal grave ou doentes dependentes de diálise apresentavam níveis mais elevados do fármaco (cerca de 70%). Em doentes com insuficiência hepática moderada a grave, é provável que a biodisponibilidade sistémica da lercanidipina seja aumentada, dado que, normalmente, o fármaco é extensamente metabolizado no fígado.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

#### Associação enalapril + lercanidipina

A toxicidade potencial da associação de enalapril e lercanidipina foi estudada em ratos após administração oral até 3 meses e com dois testes de genotoxicidade. A associação não alterou o perfil toxicológico dos dois componentes individualmente.

A seguinte informação existe para cada um dos componentes individuais, enalapril e lercanidipina.

#### Enalapril

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Estudos de toxicidade reprodutiva sugerem que o enalapril não tem efeitos na fertilidade e capacidade reprodutiva em ratos e não é teratogénico. Num estudo em que ratos fêmea foram tratados antes da concepção e durante a gestação ocorreu um aumento na incidência de mortes das crias durante a lactação. O composto demonstrou atravessar a placenta e é excretado no leite. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, como classe, demonstraram induzir efeitos adversos na fase final do desenvolvimento fetal, resultando em mortes fetais e efeitos congénitos, principalmente a afetar o crânio. Foram também relatados casos de fetotoxicidade, atrasos de crescimento intrauterino e canal arterial patente. Estas anomalias no desenvolvimento estão parcialmente imputadas a uma ação direta dos inibidores da ECA no sistema renina angiotensina fetal e parcialmente a isquémia resultante de hipotensão materna e diminuição no fluxo sanguíneo feto-placentário e aporte de oxigénio/nutrientes para o feto.

#### Lercanidipina

Os efeitos relevantes que foram observados em estudos a longo termo em ratos e cães estavam relacionados, direta ou indiretamente, com os efeitos conhecidos de doses elevadas dos antagonistas do cálcio, refletindo predominantemente a atividade farmacodinâmica exagerada.

A lercanidipina não apresentou genotoxicidade, nem evidência de risco carcinogénico.

Em ratos, a fertilidade e capacidade reprodutora geral não foram afetadas pelo tratamento com lercanidipina, mas doses elevadas conduziram a perdas pré e pós implantação e atrasos no desenvolvimento fetal. Não foram evidenciados quaisquer efeitos teratogénicos em ratos e coelhos, mas outras dihidropiridinas mostraram teratogenicidade em animais. A lercanidipina induziu distocia quando administrada em dose elevada (12 mg/kg/dia) durante o parto.

A distribuição de lercanidipina e/ou os seus metabolitos em animais em gestação e a sua excreção no leite materno não foram investigadas.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:

Hidrogenocarbonato de sódio

Celulose microcristalina

Amido pré-gelatinizado

Carboximetilamido sódico

Sílica coloidal anidra

Estearato de magnésio

Revestimento:

Hipromelose

Macrogol 6000

Talco

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

2 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de poliamida/alumínio/PVC-alumínio.

Embalagens contendo 14, 28 ou 56 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz – Sociedade Técnico Medicinal S.A.



APROVADO EM 20-05-2022 INFARMED
---------------------------------------

Rua da Tapada Grande, 2  
Abrunheira  
2710-89 Sintra  
Portugal

#### 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5685110 - 14 comprimidos revestidos por película, 20 mg + 10 mg,  
em blister de poliamida/alumínio/PVC-alumínio

Nº de registo:5685128 - 56 comprimidos revestidos por película, 20 mg + 10 mg,  
em blister de poliamida/alumínio/PVC-alumínio

#### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 24 de junho de 2016

#### 10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO