

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lercaprel, 10 mg + 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 10 mg enalaprylu maleinianu (co odpowiada 7,64 mg enalaprylu) i 10 mg lerkanidypiny chlorowodoru (co odpowiada 9,44 mg lerkanidypiny).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
każda tabletką powlekana zawiera 102 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana.
Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 8,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Lercaprel jest wskazany do leczenia nadciśnienia tętniczego samoistnego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane podczas stosowania lerkanidypiny w dawce 10 mg w monoterapii.
Produktu złożonego Lercaprel nie należy stosować w leczeniu początkowym nadciśnienia tętniczego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

U pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane podczas stosowania lerkanidypiny w dawce 10 mg w monoterapii można zwiększyć dawkę lerkanidypiny podawanej w monoterapii do 20 mg lub zastosować produkt złożony Lercaprel o mocy 10 mg + 10 mg.
Zaleca się oddzielne zwiększanie dawki poszczególnych substancji czynnych. Jeśli jest to klinicznie właściwe, można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na stosowanie produktu złożonego.

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletką raz na dobę, przyjmowana co najmniej 15 minut przed posiłkiem.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Dawkę należy dostosować do stopnia wydolności nerek pacjenta (patrz „Stosowanie w zaburzeniach czynności nerek”).

Stosowanie w zaburzeniach czynności nerek

Lercaprel jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub u pacjentów poddawanych dializoterapii (patrz punkty 4.3 i 4.4). Należy zachować szczególną ostrożność rozpoczynając leczenie pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek.

Stosowanie w zaburzeniach czynności wątroby

Lercaprel jest przeciwwskazany w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności wątroby. Należy zachować szczególną ostrożność rozpoczynając leczenie pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu produktu leczniczego Lercaprel u dzieci i młodzieży w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Sposób podawania

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego:

- Produkt leczniczy Lercaprel należy przyjmować rano, co najmniej 15 minut przed śniadaniem.
- Produktu leczniczego Lercaprel nie należy podawać łącznie z sokiem grejpfrutowym (patrz punkty 4.3 i 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Lercaprel nie wolno stosować w przypadku:

- nadwrażliwości na którykolwiek inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) lub antagonistę wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- obrzęku naczynioruchowego związanego z wcześniejszym podawaniem inhibitorów ACE w wywiadzie;
- dziedzicznego lub idiopatycznego obrzęku naczynioruchowego;
- w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6);
- stosowania produktów leczniczych zawierających aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR <60 ml/min/1,73 m²);
- zaburzenia odpływu krwi z lewej komory serca, w tym zwężenia zastawki aorty;
- nieleczonej zastoinowej niewydolności serca;
- niestabilnej dławicy piersiowej;
- przed upływem miesiąca od zawału mięśnia sercowego;
- ciężkiego zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), w tym u pacjentów poddawanych dializoterapii;
- ciężkiego zaburzenia czynności wątroby;
- jednoczesnego stosowania:
 - o silnych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkt 4.5),
 - o cyklosporyny (patrz punkt 4.5),
 - o soku grejpfrutowego (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie objawowe

Niedociśnienie objawowe rzadko obserwuje się u pacjentów z nadciśnieniem bez powikłań. U pacjentów z nadciśnieniem zażywających enalapryl objawowe niedociśnienie jest bardziej prawdopodobne, jeśli u pacjenta wystąpił niedobór objętości wewnątrznaczyniowej, np. w wyniku leczenia moczopędnego, diety z małą ilością soli, dializoterapii, biegunki lub wymiotów (patrz punkt 4.5). Objawowe niedociśnienie obserwowano u pacjentów z niewydolnością serca, z niewydolnością nerek lub bez. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z bardziej nasiloną niewydolnością serca, co odzwierciedla stosowanie dużych dawek diuretyków pętlowych, hiponatremia lub zaburzenie czynności nerek. W przypadku tych pacjentów leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza i uważnie obserwować pacjenta po każdym dostosowaniu dawki enalaprylu i (lub) leku moczopędnego. Podobne zalecenia dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub zaburzeniami krążenia mózgowego, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał serca lub incydent naczyniowo-mózgowy.

W razie wystąpienia niedociśnienia, pacjenta należy położyć na plecach oraz, w razie konieczności, podać fizjologiczny roztwór soli we wlewie dożylnym. Przemijające niedociśnienie nie stanowi

przeciwwskazania do dalszego podawania produktu leczniczego, który zazwyczaj może być podawany bez problemu, gdy ciśnienie tętnicze zwiększy się wskutek zwiększenia objętości płynów. U niektórych pacjentów z niewydolnością serca, z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym, po zastosowaniu enalaprylu może wystąpić dodatkowe obniżenie ciśnienia krwi. To działanie jest spodziewane i zazwyczaj nie stanowi powodu do przerywania leczenia. Jeżeli wystąpią objawy niedociśnienia, konieczne może być zmniejszenie dawki i (lub) przerywanie stosowania diuretyku i (lub) enalaprylu.

Zespół chorego węzła zatokowego

Zaleca się szczególną ostrożność podczas stosowania lerkanidypiny u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego (bez stymulatora).

Zaburzenia czynności lewej komory serca i choroba niedokrwienna serca

Chociaż w kontrolowanych badaniach dotyczących hemodynamiki nie wykazano zaburzeń czynności komór, należy zachować ostrożność podczas leczenia antagonistami wapnia pacjentów z zaburzeniem czynności lewej komory serca. Wydaje się, że u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca leczonych niektórymi krótko działającymi pochodnymi dihydropirydyny występuje zwiększone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Chociaż lerkanidypina jest lekiem długo działającym, w przypadku tych pacjentów zalecane jest zachowanie ostrożności.

W rzadkich przypadkach niektóre leki z grupy pochodnych dihydropirydyny mogą powodować ból w okolicy przedsercowej lub dławicę piersiową. Bardzo rzadko u pacjentów z dławicą piersiową może wystąpić zwiększenie częstości, wydłużenie czasu trwania lub nasilenie tych napadów.

Zaobserwowano odosobnione przypadki zawału mięśnia sercowego (patrz punkt 4.8).

Stosowanie w zaburzeniach czynności nerek

Należy zachować szczególną ostrożność podczas rozpoczynania leczenia enalaprylem pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek. U tych pacjentów należy regularnie oznaczać stężenie potasu i kreatyniny w surowicy.

Obserwowano niewydolność nerek, związaną ze stosowaniem enalaprylu, głównie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub współistniejącą chorobą nerek, w tym zwężeniem tętnicy nerkowej. Niewydolność nerek związana z leczeniem enalaprylem zazwyczaj ustępuje, jeżeli nastąpi wczesne rozpoznanie i wprowadzone zostanie odpowiednie leczenie.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem, u których wcześniej nie występowała choroba nerek, nastąpiło zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi podczas jednoczesnego stosowania enalaprylu i leku moczopędnego. Konieczne może być zmniejszenie dawki enalaprylu i (lub) przerywanie stosowania diuretyku. Takie zaburzenia mogą sugerować współistniejące zwężenie tętnicy nerkowej (patrz punkt 4.4 „Nadciśnienie nerkowo-naczyniowe”).

Nadciśnienie nerkowo-naczyniowe

U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki występuje zwiększone ryzyko niedociśnienia i niewydolności nerek podczas leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny. Utrata czynności nerek może nastąpić z jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy. U tych pacjentów leczenie należy rozpocząć pod ścisłą kontrolą lekarza, od małej dawki. Dawkę należy zwiększać ostrożnie oraz należy monitorować czynność nerek.

Stan po przeszczepieniu nerki

Brak doświadczeń dotyczących stosowania lerkanidypiny lub enalaprylu u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lercaprel u tych pacjentów.

Niewydolność wątroby

Działanie przeciwnadciśnieniowe lerkanidypiny może ulec nasileniu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

W rzadko występujących przypadkach inhibitory konwertazy angiotensyny mogą wywoływać zespół zaczynający się od żółtaczk cholestatycznej lub zapalenia wątroby i prowadzący do piorunującej martwicy wątroby, czasami zakończonej zgonem. Mechanizm powstawania tego zespołu nie jest

jeszcze znany. Pacjenci leczeni inhibitorami ACE, u których wystąpiła żółtaczka lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych powinni odstawić lek i uzyskać odpowiednie leczenie.

Neutropenia/agranulocytoza

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE zgłaszano neutropenię/ agranulocytozę, małopłytkowość i niedokrwistości. Neutropenia występuje rzadko u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka. Enalapryl należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów z kolagenozami, pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne, allopurynol lub prokainamid, lub w przypadku współistnienia tych czynników ryzyka, zwłaszcza jeśli występują zaburzenia czynności nerek. U niektórych pacjentów rozwinęło się ciężkie zakażenie, które w kilku przypadkach było odporne na intensywną antybiotykoterapię. Jeśli enalapryl jest stosowany u tych pacjentów, zaleca się okresowe kontrolowanie liczby białych krwinek, a pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności zgłaszania wszelkich objawów zakażenia.

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym enalaprylem, obserwowano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani. Reakcja ta może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach enalapryl należy bezzwłocznie odstawić oraz należy monitorować stan pacjenta, aż do całkowitego ustąpienia objawów. Nawet w przypadku, gdy występuje jedynie obrzęk języka, bez niewydolności oddechowej, może być konieczna przedłużona obserwacja pacjenta, ponieważ leczenie lekami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidami może się okazać niewystarczające.

Bardzo rzadko zgłaszano zgony spowodowane obrzękiem naczynioruchowym krtani lub języka. U pacjentów z obrzękiem języka, głośni lub krtani prawdopodobne jest wystąpienie niedrożności dróg oddechowych, zwłaszcza u osób po operacji dróg oddechowych.

W przypadku obrzęku języka, głośni lub krtani, uniemożliwiającego oddychanie, należy niezwłocznie podjąć odpowiednie leczenie, które obejmuje podskórne podanie roztworu adrenaliny 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i (lub) udrożnienie dróg oddechowych.

Inhibitory ACE częściej wywołują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u osób innych ras.

Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, niezwiązanym z leczeniem inhibitorami ACE, mogą należeć do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia obrzęku naczynioruchowego podczas przyjmowania inhibitorów ACE (patrz punkt 4.3).

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania na jad owadów

W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego na jad owadów błonkoskrzydłych występowały zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych unikano, przerywając czasowo leczenie inhibitorem ACE przed każdym odczulaniem.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL

W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas aferezy LDL z użyciem siarczanu dekstranu występowały zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych unikano, przerywając czasowo leczenie inhibitorem ACE przed każdą aferezą.

Hipoglikemia

Pacjentów z cukrzycą leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną i rozpoczynających leczenie inhibitorem ACE należy poinstruować, aby starannie kontrolowali stężenie glukozy we krwi z powodu możliwości wystąpienia hipoglikemii, zwłaszcza podczas pierwszego miesiąca stosowania produktu złożonego (patrz punkt 4.5).

Kaszel

Podczas przyjmowania inhibitorów ACE zgłaszano przypadki kaszlu. Kaszel jest zwykle suchy, uporczywy i ustępuje po zaprzestaniu leczenia. Podczas diagnostyki różnicowej kaszlu należy brać pod uwagę kaszel wywołany przez stosowanie inhibitora konwertazy angiotensyny.

Zabiegi chirurgiczne/ znieczulenie ogólne

U pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub otrzymujących znieczulenie z zastosowaniem środków wywołujących niedociśnienie, enalapryl blokuje powstawanie angiotensyny II, wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. W razie wystąpienia niedociśnienia, którego przyczyną jest powyższy mechanizm, leczenie może obejmować zwiększenie objętości płynów.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym enalaprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii to: niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, podeszły wiek (>70 lat), cukrzyca, zaburzenia towarzyszące, zwłaszcza odwodnienie, ostra niewydolność serca, kwasica metaboliczna, jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementów potasu lub substytutów soli kuchennej zawierających potas, jak również innych leków zwiększających stężenie potasu w surowicy (np. heparyny). Stosowanie suplementów potasu, diuretyków oszczędzających potas lub substytutów soli kuchennej zawierających potas, w szczególności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować ciężkie zaburzenia rytmu serca, czasem zakończone zgonem. Jeśli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych leków z enalaprylem jest wskazane, należy zachować ostrożność i często oznaczać stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Lit

Zazwyczaj nie zaleca się stosowania enalaprylu w skojarzeniu z litem (patrz punkt 4.5).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Induktory CYP3A4

Induktory CYP3A4, takie jak leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina, karbamazepina) oraz ryfampicyna mogą zmniejszać stężenie lerkandypiny w surowicy, powodując mniejszą niż oczekiwana skuteczność produktu leczniczego (patrz punkt 4.5).

Różnice etniczne

Tak jak w przypadku innych inhibitorów ACE, enalapryl wykazuje słabsze działanie hipotensyjne u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie ze względu na większą częstość występowania małej aktywności reninowej osocza u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Ciąża

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lercaprel w okresie ciąży.

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE, w tym enalaprylem, podczas ciąży. Jeśli leczenie inhibitorem ACE nie jest konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży leczenie inhibitorami ACE należy natychmiast przerwać i, jeśli jest to konieczne, rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Nie zaleca się również stosowania lerkandypiny u kobiet w ciąży lub planujących zajście w ciążę (patrz punkt 4.6).

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lercaprel u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu złożonego u dzieci.

Alkohol

Należy unikać spożywania alkoholu, ponieważ może nasilać działanie leków przeciwnadciśnieniowych rozszerzających naczynia krwionośne (patrz punkt 4.5).

Laktoza

U pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie należy stosować produktu leczniczego Lercaprel.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego Lercaprel może być nasilone przez inne leki obniżające ciśnienie tętnicze, takie jak leki moczopędne, beta-adrenolityki, alfa-adrenolityki i inne substancje.

Ponadto zaobserwowano następujące interakcje z poszczególnymi składnikami produktu złożonego.

Enalaprylu maleinian

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Leki moczopędne oszczędzające potas lub suplementy potasu

Inhibitory ACE zmniejszają utratę potasu wywołaną działaniem diuretyków. Diuretyki oszczędzające potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren, amilorid), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jeśli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych preparatów jest konieczne z powodu stwierdzonej hipokaliemii, należy zachować ostrożność oraz często oznaczać stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Diuretyki (tiazydowe lub pętlowe)

Wcześniejsze leczenie dużymi dawkami diuretyków może powodować zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej oraz ryzyko niedociśnienia podczas rozpoczynania leczenia enalaprylem (patrz punkt 4.4). Działanie hipotensyjne można zmniejszyć poprzez zaprzestanie podawania leku moczopędnego, zwiększenie objętości płynów lub spożycia soli lub poprzez stosowanie małej dawki enalaprylu na początku leczenia.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Jednoczesne podawanie tych leków może nasilać działanie hipotensyjne enalaprylu. Jednoczesne podawanie glicerolu triazotanu, innych azotanów lub innych leków rozszerzających naczynia krwionośne może dodatkowo obniżać ciśnienie tętnicze.

Lit

Podczas jednoczesnego podawania litu i inhibitorów ACE zaobserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz nasilenie jego toksyczności. Jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych może dodatkowo zwiększać stężenie litu i ryzyko jego toksyczności w związku ze stosowaniem inhibitorów ACE. Nie zaleca się stosowania enalaprylu z litem, lecz gdy jest to konieczne, należy uważnie monitorować stężenie litu w surowicy krwi (patrz punkt 4.4).

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpyschotyczne, środki znieczulające ogólnie i opioidowe leki przeciwbólowe

Jednoczesne stosowanie niektórych leków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz leków przeciwpyschotycznych z inhibitorami ACE może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym wybiórcze inhibitory cyklooksygenazy-2 (COX-2)

NLPZ, w tym wybiórcze inhibitory COX-2 mogą osłabiać działanie diuretyków i innych leków przeciwnadciśnieniowych. Dlatego też, przeciwnadciśnieniowe działanie antagonistów receptora angiotensyny II lub inhibitorów ACE może być osłabione przez NLPZ, w tym wybiórcze inhibitory COX-2.

Jednoczesne stosowanie NLPZ (w tym inhibitorów COX-2) i antagonistów receptora angiotensyny II lub inhibitorów ACE wywiera addytywny wpływ na zwiększenie stężenia potasu w surowicy i może powodować pogorszenie czynności nerek. Działanie to jest zazwyczaj odwracalne. W rzadkich przypadkach może wystąpić ostra niewydolność nerek, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (jak na przykład osoby w wieku podeszłym lub pacjenci odwodnieni, również leczeni diuretykami). Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu złożonego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjenta oraz rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i okresowo podczas leczenia.

Złoto

U pacjentów leczonych złotem we wstrzyknięciach (aurotiojabłczan sodu) i jednocześnie przyjmujących inhibitory ACE, w tym enalapryl, rzadko występowały reakcje podobne do objawów po podaniu azotanów (nagle zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie tętnicze).

Sympatykomimetyki

Sympatykomimetyki mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

Leki przeciwcukrzycowe

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że jednoczesne podawanie inhibitorów ACE oraz leków przeciwcukrzycowych (insuliny, doustnych środków hipoglikemizujących) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi, powodując ryzyko hipoglikemii. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego zjawiska zdaje się być większe w pierwszych tygodniach leczenia skojarzonego i u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Alkohol

Alkohol nasila działanie hipotensyjne inhibitorów ACE.

Kwas acetylosalicylowy, leki trombolityczne i beta-adrenolityki

Enalapryl można bezpiecznie stosować z kwasem acetylosalicylowym (w dawkach dostosowanych do profilaktyki chorób układu krążenia), lekami trombolitycznymi oraz beta-adrenolitykami.

Lerkanidypina

Inhibitory CYP3A4

Lerkanidypina jest metabolizowana przez enzym CYP3A4, zatem jednoczesne podawanie inhibitorów oraz induktorów CYP3A4 może wpływać na metabolizm oraz wydalanie lerkanidypiny.

Jednoczesne stosowanie lerkanidypiny oraz silnych inhibitorów CYP3A4 (np. ketokonazolu, itrakonazolu, rytonawiru, erytromycyny, troleandomycyny) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). W badaniu interakcji z ketokonazolem, silnym inhibitorem CYP3A4, wykazano znaczne zwiększenie stężenia lerkanidypiny w osoczu (15-krotne zwiększenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu (AUC) oraz 8-krotne zwiększenie C_{max} enancjomeru S-lerkanidypiny).

Cyklosporyna

Nie wolno stosować jednocześnie cyklosporyny i lerkanidypiny (patrz punkt 4.3).

Podczas jednoczesnego stosowania zaobserwowano zwiększone stężenia obu leków w osoczu.

W badaniu z udziałem zdrowych, młodych ochotników nie wykazano zmian stężenia lerkanidypiny w osoczu, gdy cyklosporynę zażywano 3 godziny po przyjęciu lerkanidypiny, jednak AUC cyklosporyny zwiększyło się o 27%. Jednoczesne stosowanie cyklosporyny i lerkanidypiny spowodowało 3-krotne zwiększenie stężenia lerkanidypiny w osoczu oraz 21% zwiększenie AUC cyklosporyny.

Sok grejpfrutowy

Lerkanidypiny nie należy przyjmować z sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.3).

Podobnie jak w przypadku innych pochodnych dihydropirydyny, metabolizm lerkanidypiny może ulec zahamowaniu po spożyciu soku grejpfrutowego, co zwiększa dostępność ogólnoustrojową lerkanidypiny oraz nasila działanie hipotensyjne.

Alkohol

Należy unikać spożywania alkoholu, ponieważ może on nasilać działanie leków przeciwnadciśnieniowych rozszerzających naczynia krwionośne (patrz punkt 4.4).

Substraty CYP3A4

Należy zachować ostrożność podczas stosowania lerkanidypiny z innymi substratami CYP3A4, takimi jak terfenadyna, astemizol, leki przeciwwymiotniczne klasy III, np. amiodaron, chinidyna.

Induktory CYP3A4

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania lerkanidypiny oraz induktorów CYP3A4, takich jak leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina, karbamazepina) oraz ryfampicyna, ze względu na możliwe osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego lerkanidypiny. W związku z tym należy częściej niż zazwyczaj monitorować ciśnienie krwi.

Digoksyna

Nie wykazano interakcji farmakokinetycznej w wyniku stosowania 20 mg lerkanidypiny u pacjentów leczonych stale β -metyldigoksyną. U zdrowych ochotników leczonych digoksyną po podaniu 20 mg lerkanidypiny zaobserwowano średnie zwiększenie C_{max} digoksyny o 33%, podczas gdy ani AUC, ani klirens nerkowy nie uległy znaczącej zmianie. Pacjentów przyjmujących jednocześnie digoksynę należy uważnie obserwować, z powodu możliwości wystąpienia objawów klinicznych toksyczności digoksyny.

Midazolam

U ochotników w podeszłym wieku jednoczesne doustne podawanie 20 mg midazolamu zwiększyło wchłanianie lerkanidypiny (o około 40%) oraz spowolniło wchłanianie (t_{max} wydłużył się z 1,75 godz. do 3 godz.). Nie wystąpiły żadne zmiany w stężeniu midazolamu.

Metoprolol

Podczas jednoczesnego stosowania lerkanidypiny i metoprololu, beta-adrenolityku wydalanego głównie przez wątrobę, biodostępność metoprololu pozostawała bez zmian, podczas gdy biodostępność lerkanidypiny uległa zmniejszeniu o 50%. Działanie to może wynikać ze zmniejszenia przepływu krwi przez wątrobę spowodowanego działaniem beta-adrenolityków, a zatem może też wystąpić w przypadku innych produktów leczniczych należących do tej grupy leków. Niemniej jednak lerkanidypinę można bezpiecznie stosować z lekami blokującymi receptory β -adrenergiczne.

Cymetydyna

Jednoczesne stosowanie cymetydyny w dawce 800 mg na dobę nie powoduje znaczących zmian stężenia lerkanidypiny w osoczu, jednak w przypadku większych dawek należy zachować ostrożność, ponieważ może zwiększyć się biodostępność lerkanidypiny, a zatem również jej działanie hipotensyjne.

Fluoksetyna

Badanie interakcji z fluoksetyną (inhibitorem CYP2D6 oraz CYP3A4) przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników w wieku 65 lat $\pm$ 7 (średnia $\pm$ odchylenie standardowe) nie wykazało klinicznie istotnych zmian właściwości farmakokinetycznych lerkanidypiny.

Symwastatyna

Po wielokrotnym podaniu 20 mg lerkanidypiny jednocześnie z 40 mg symwastatyny, AUC lerkanidypiny nie uległo znaczącej zmianie, podczas gdy AUC symwastatyny zwiększyło się o 56%, a AUC jej głównego czynnego metabolitu, β -hydroksykwasu - o 28%. Kliniczne znaczenie tych zmian jest mało prawdopodobne. Interakcja nie jest oczekiwana w przypadku, gdy lerkanidypina jest podawana rano, a symwastatyna wieczorem, zgodnie z zaleceniami dla tego produktu leczniczego.

Warfaryna

Jednoczesne podawanie 20 mg lerkanidypiny zdrowym ochotnikom na czczo nie zmieniło właściwości farmakokinetycznych warfaryny.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie z udziałem osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Enalapryl

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE (enalapryl) w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE (enalapryl) jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia takiego ryzyka. Jeśli leczenie inhibitorem ACE nie jest konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży leczenie inhibitorami ACE należy natychmiast przerwać i, jeśli jest to konieczne, zastosować inne leczenie.

Narażenie na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). Zaobserwowano przypadki małowodzia u kobiet ciężarnych, prawdopodobnie będącego skutkiem osłabionej czynności nerek u płodu, mogącego prowadzić do przykurczu kończyn, deformacji twarzoczaszki i niedorozwoju płuc. W razie narażenia na inhibitor ACE od drugiego trymestru ciąży, zaleca się przeprowadzenie badania ultrasonograficznego czynności nerek i budowy czaszki u płodu.

Należy uważnie obserwować noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, z powodu ryzyka wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Lerkanidypina

W badaniach nad lerkanidypiną przeprowadzonych na zwierzętach nie wykazano działania teratogennego, jednak zaobserwowano je w przypadku innych pochodnych dihydropirydyny. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania lerkanidypiny w ciąży, zatem nie zaleca się jej stosowania ani u kobiet w ciąży, ani u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że stosują one skuteczne metody antykoncepcji.

Enalapryl i lerkanidypina stosowane w skojarzeniu

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania enalaprylu w skojarzeniu z lerkanidypiną u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

Produktu leczniczego Lercaprel nie wolno stosować podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lercaprel podczas pierwszego trymestru ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Enalapryl

Ograniczone dane farmakokinetyczne wykazują bardzo małe stężenie enalaprylu w mleku kobiecym (patrz punkt 5.2). Chociaż stężenie to zdaje się być nieistotne klinicznie, nie zaleca się stosowania enalaprylu w przypadku karmienia piersią wcześniaka oraz noworodka (pierwsze tygodnie po urodzeniu), z powodu ryzyka działania na układ sercowo – naczyniowy oraz nerki, a także ze względu na niedostateczne doświadczenie kliniczne. W przypadku starszych niemowląt można rozważyć stosowanie enalaprylu u kobiet karmiących piersią, jeżeli leczenie jest konieczne dla matki, a dziecko zostanie poddane obserwacji, czy nie wystąpią u niego działania niepożądane.

Lerkanidypina

Stopień przenikania lerkanidypiny do mleka kobiet karmiących piersią nie jest znany.

Enalapryl i lerkanidypina stosowane w skojarzeniu

W związku z powyższym nie należy stosować produktu leczniczego Lercaprel u kobiet karmiących piersią.

Płodność

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia zaobserwowano przemijające zmiany biochemiczne w główkach plemników, mogące utrudnić zapłodnienie. W przypadku, gdy wielokrotnie próby zapłodnienia *in vitro* nie powiodły się i gdy nie znaleziono innego wyjaśnienia, jako przyczynę należy rozważyć wpływ antagonistów wapnia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lercaprel wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak zachować ostrożność, ponieważ mogą wystąpić zawroty głowy, astenia, zmęczenie oraz, w rzadkich przypadkach, senność (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Lercaprel oceniano w pięciu kontrolowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oraz w dwóch długoterminowych otwartych badaniach rozszerzonych. Lercaprel w dawkach 10 mg + 10 mg, 20 mg + 10 mg, 20 mg + 20 mg podano ogółem 1141 pacjentom. Działania niepożądane produktu złożonego są podobne do działań niepożądanych obserwowanych dla poszczególnych substancji podawanych w monoterapii. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas stosowania produktu leczniczego Lercaprel to: kaszel (4,03%), zawroty głowy (1,67%) i ból głowy (1,67%).

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego Lercaprel o mocy 10 mg + 10 mg, 20 mg + 10 mg, 20 mg + 20 mg, dla których istnieje uzasadniony związek przyczynowo-skutkowy zestawiono w poniższej tabeli według klasyfikacji układowo - narządowej MedDRA i według częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do

<1/10), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do <1/100), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ i <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często:	małopłytkowość
Rzadko:	zmniejszenie stężenia hemoglobiny
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko:	reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często:	hiperkaliemia
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często:	lęk
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	zawroty głowy, ból głowy
Niezbyt często:	zawroty głowy ortostatyczne
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często:	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Rzadko:	szum uszny
Zaburzenia serca	
Niezbyt często:	tachykardia, kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często:	nagłe zaczerwienienie, niedociśnienie
Rzadko:	zapaść krążeniowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	kaszel
Rzadko:	suchość błony śluzowej gardła, ból jamy ustnej i gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często:	ból brzucha, zaparcie, nudności
Rzadko:	niestrawność, obrzęk warg, zaburzenia języka, biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często:	zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności AspAT
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często:	rumień
Rzadko:	obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy, zapalenie skóry, wysypka, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często:	ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często:	częstomocz
Rzadko:	oddawanie moczu w nocy, wielomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Rzadko:	zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często:	osłabienie, zmęczenie, odczucie gorąca, obrzęki obwodowe

Działania niepożądane występujące wyłącznie u jednego pacjenta zostały zaklasyfikowane z częstością rzadko.

Dodatkowe informacje dotyczące poszczególnych składników

Działania niepożądane zgłaszane w odniesieniu do jednego ze składników (enalapryl lub lerkaniidypina) mogą również stanowić działanie niepożądane produktu leczniczego Lercaprel, nawet

jeśli nie były obserwowane podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Enalapryl

Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem enalaprylu to:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często: niedokrwistość (w tym aplastyczna i hemolityczna)

Rzadko: neutropenia, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, małopłytkowość, agranulocytoza, zahamowanie czynności szpiku kostnego, pancytopenia, powiększenie węzłów chłonnych, choroby autoimmunologiczne

Zaburzenia endokrynologiczne

Nieznana: zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: hipoglikemia (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia psychiczne

Często: ból głowy, depresja

Niezbyt często: dezorientacja, senność, bezsenność, zdenerwowanie, parestezja, uczucie wirowania

Rzadko: niezwykle sny, zaburzenia snu

Zaburzenia oka

Bardzo często: zamazane widzenie

Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe

Bardzo często: zawroty głowy

Często: niedociśnienie (w tym ortostatyczne), omdlenie, ból w klatce piersiowej, zaburzenia rytmu serca, dławica piersiowa, tachykardia

Niezbyt często: niedociśnienie ortostatyczne, kołatanie serca, zawał mięśnia sercowego lub incydent naczyniowo - mózgowy*, prawdopodobnie wtórny do nasilonego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4.)

Rzadko: objaw Raynauda

* częstość występowania była porównywalna do obserwowanej podczas badań klinicznych w grupie placebo i w grupie z aktywną kontrolą

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo często: kaszel

Często: duszność

Niezbyt często: wyciek wodnisty z nosa, ból gardła i chrypka, skurcz oskrzeli/astma

Rzadko: nacieki płucne, zapalenie błony śluzowej nosa, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych/eozynofilowe zapalenie płuc

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności

Często: biegunka, ból brzucha, zaburzenia smaku

Niezbyt często: niedrożność jelit, zapalenie trzustki, wymioty, niestrawność, zaparcie, brak łaknienia, podrażnienie żołądka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wrzód trawienny

Rzadko: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/owrzodzenia aftowe, zapalenie języka

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy jelit

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: niewydolność wątroby, zapalenie wątroby - wątrobowokomórkowe lub cholestatyczne, martwica wątroby, cholestaza (w tym żółtaczką)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka, reakcje nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy: zgłaszano obrzęk twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4)
Niezbyst często: nadmierna potliwość, świąd, pokrzywka, łysienie
Rzadko: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, złuszczone zapalenie skóry, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, pęcherzyca, erytrodermia

Opisywano zespół, który może obejmować niektóre lub wszystkie z następujących objawów: gorączka, zapalenie błon surowiczych, zapalenie naczyń krwionośnych, ból mięśni/ zapalenie mięśni, ból stawów/ zapalenie stawów, dodatnie miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), przyspieszone opadanie krwinek czerwonych, eozynofilia oraz leukocytoza. Może wystąpić wysypka, nadwrażliwość na światło lub inne objawy dermatologiczne.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyst często: zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek, białkomocz

Rzadko: skąpomocz

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyst często: zaburzenia erekcji

Rzadko: ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: osłabienie

Często: zmęczenie

Niezbyst często: kurcze mięśni, nagłe zaczerwienienie, szum uszny, złe samopoczucie, gorączka

Badania diagnostyczne

Często: hiperkaliemia, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy

Niezbyst często: zwiększenie stężenia mocznika we krwi, hiponatremia

Rzadko: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy

Lerkanidypina

Działania niepożądane najczęściej zgłaszane w kontrolowanych badaniach klinicznych to: ból głowy, zawroty głowy, obrzęki obwodowe, tachykardia, kołatanie serca i nagłe zaczerwienienie; każde z tych działań niepożądanych występowało u mniej niż 1% pacjentów.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: reakcje nadwrażliwości

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: senność

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyst często: ból głowy, zawroty głowy

Zaburzenia serca

Niezbyst często: tachykardia, kołatanie serca

Rzadko: dławica piersiowa

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyst często: nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy

Bardzo rzadko: omdlenie

Zaburzenia żołądka i jelit

Rzadko: nudności, niestrawność, biegunka, ból brzucha, wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: ból mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: wielomocz

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: obrzęki obwodowe

Rzadko: osłabienie, zmęczenie

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano spontanicznie następujące działania niepożądane (bardzo rzadko, < 1/10 000): przerost drąża, przemijające zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych w surowicy, niedociśnienie, częste oddawanie moczu oraz ból w klatce piersiowej.

Niektóre pochodne dihydropirydyny mogą w rzadkich przypadkach powodować ból w okolicy przedsercowej lub dławicę piersiową. Bardzo rzadko u pacjentów z dławicą piersiową może wystąpić zwiększenie częstości, wydłużenie czasu trwania lub nasilenie napadów. Mogą wystąpić odosobnione przypadki zawału mięśnia sercowego.

Nie stwierdzono działania niepożądanego lerkandypiny dotyczącego stężenia cukru we krwi czy stężeń lipidów w surowicy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano pojedyncze przypadki celowego przedawkowania enalaprylu i lerkandypiny w dawkach od 100 mg do 1000 mg dla każdej substancji, które wymagały hospitalizacji. Zgłaszane objawy (obniżenie skurczowego ciśnienia krwi, bradykardia, niepokój, senność, ból w okolicy lędźwiowej) mogą być również wynikiem jednoczesnego przyjęcia dużych dawek innych leków (np. beta-adrenolityków).

Objawy przedawkowania enalaprylu i lerkandypiny, osobno

Główne objawy przedawkowania enalaprylu zgłaszane dotychczas to znaczne niedociśnienie (rozpoczynające się około sześć godzin po połknięciu tabletek), z jednoczesnym zablokowaniem układu renina-angiotensyna oraz zamroczenie. Objawy przedawkowania inhibitorów ACE mogą obejmować wstrząs, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylację, tachykardię, kołatanie serca, bradykardię, zawroty głowy, niepokój i kaszel. Po przyjęciu enalaprylu w dawkach 300 mg i 440 mg obserwowano stężenia enalaprylatu w osoczu odpowiednio 100-krotnie i 200-krotnie większe niż po przyjęciu dawek terapeutycznych.

Podobnie jak w przypadku innych pochodnych dihydropirydyny, przedawkowanie lerkandypiny może powodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych oraz znaczne niedociśnienie i tachykardię odruchową.

Leczenie przedawkowania enalaprylu i lerkandypiny, osobno

Zalecane leczenie przedawkowania enalaprylu to podanie fizjologicznego roztworu soli we wlewie dożylnym. Jeśli wystąpi niedociśnienie, pacjenta należy ułożyć w pozycji przeciwwstrząsowej. Jeśli

takie leczenie jest dostępne, można również rozważyć podanie angiotensyny II we wlewie i (lub) dożylnie podanie katecholamin. Jeżeli tabletki zażyto niedawno, należy podjąć środki zmierzające do wyeliminowania enalaprylu maleinianu (np. wywołanie wymiotów, płukanie żołądka, podanie środków absorbujących lub siarczanu sodu). Enalaprylat może zostać usunięty z krążenia poprzez hemodializę (patrz punkt 4.4). Zastosowanie rozrusznika jest wskazane w przypadku odpornej na leczenie bradykardii. Należy stale kontrolować parametry życiowe pacjenta oraz stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

W odniesieniu do lerkanidypiny, w przypadku ciężkiego niedociśnienia, bradykardii oraz utraty przytomności pomocne może być podtrzymywanie układu sercowo - naczyniowego, z dożylnym podaniem atropiny w celu przeciwdziałania bradykardii. W związku z przedłużonym działaniem farmakologicznym lerkanidypiny, stan układu krążenia pacjentów, którzy przedawkowali lek należy monitorować przez co najmniej 24 godziny. Brak informacji na temat skuteczności dializy. Ponieważ lek jest w dużym stopniu lipofilny, jest mało prawdopodobne, że stężenie w osoczu umożliwi określenie czasu trwania fazy ryzyka. Dializa może się okazać nieskuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty złożone zawierające inhibitory konwertazy angiotensyny i antagonistów wapnia: enalapryl oraz lerkanidypina, kod ATC: C09BB02

Lercaprel jest produktem leczniczym złożonym, zawierającym inhibitor konwertazy angiotensyny (enalapryl) oraz antagonistę wapnia (lerkanidypinę). Obie substancje czynne wykazują działanie przeciwnadciśnieniowe o komplementarnych mechanizmach działania w celu wyrównania ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem samoistnym.

Enalapryl

Enalaprylu maleinian jest solą maleinianową enalaprylu, pochodną dwóch aminokwasów, L-alaniny oraz L-proliny. Enzym konwertujący angiotensynę (ACE) jest dipeptydazą peptydylową, która katalizuje przekształcenie angiotensyny I w substancję zwężającą naczynia krwionośne, angiotensynę II. Po wchłonięciu enalapryl jest hydrolizowany do enalaprylatu, który hamuje ACE. Zahamowanie ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zwiększenia aktywności reniny w osoczu (poprzez usunięcie ujemnego sprzężenia zwrotnego na uwalnianie reniny) oraz do zmniejszenia wydzielania aldosteronu.

Jako że inhibitor ACE jest identyczny z kininazą II, enalapryl może również hamować rozpad bradykininy, silnego peptydu rozszerzającego naczynia krwionośne. Rola tego mechanizmu w działaniu leczniczym enalaprylu nie jest jednak jeszcze zbadana.

Chociaż mechanizm, dzięki któremu enalapryl obniża ciśnienie tętnicze jest głównie przypisywany hamowaniu układu renina-angiotensyna-aldosteron, enalapryl wykazuje działanie przeciwnadciśnieniowe nawet u pacjentów z małą aktywnością reniny.

Podawanie enalaprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym wpływa na obniżenie ciśnienia zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, bez znaczącego zwiększenia częstości akcji serca.

Objawowe niedociśnienie ortostatyczne występuje rzadko. U niektórych pacjentów uzyskanie optymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego może wymagać kilku tygodni leczenia. Nagłe przerwanie leczenia enalaprylem nie jest związane z gwałtownym zwiększeniem ciśnienia tętniczego.

Skuteczne zahamowanie aktywności ACE zazwyczaj występuje od 2 do 4 godzin po doustnym zażyciu pojedynczej dawki enalaprylu. Rozpoczęcie działania przeciwnadciśnieniowego zazwyczaj obserwowano po upływie godziny, a maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego po 4 do 6 godzin po

zastosowaniu leku. Czas trwania działania zależy od dawki, jednak w przypadku zalecanych dawek działanie przeciwnadciśnieniowe i hemodynamiczne utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny.

W badaniach hemodynamicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym wykazano, że obniżenie ciśnienia krwi wiązało się ze zmniejszeniem oporu tętnic obwodowych oraz ze zwiększeniem pojemności minutowej serca oraz brakiem lub niewielką zmianą częstości pracy serca. Po zastosowaniu enalaprylu zwiększył się przepływ krwi przez nerki, podczas gdy współczynnik przesączania kłębuszkowego pozostał bez zmian. Nie zaobserwowano objawów zatrzymywania sodu lub wody. W przypadku pacjentów z małym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego przed rozpoczęciem leczenia, ulegał on jednak zazwyczaj zwiększeniu.

W krótkoterminowych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z chorobami nerek z cukrzycą lub bez cukrzycy zaobserwowano zmniejszenie albuminurii oraz wydalania IgG oraz białka całkowitego z moczem po zażyciu enalaprylu.

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ONgoing TelmistaTMran Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano jednocześnie zastosowanie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Lerkanidypina

Lerkanidypina jest antagonistą wapnia należącym do grupy pochodnych dihydropirydyny, hamującym przezłonowy napływ wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek mięśni gładkich. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego polega na bezpośrednim rozluźnieniu mięśni gładkich naczyń, a zatem na zmniejszeniu całkowitego oporu obwodowego. Pomimo krótkiego okresu półtrwania farmakokinetycznego w osoczu, lerkanidypina ma przedłużone działanie przeciwnadciśnieniowe ze względu na jej duży współczynnik podziału błonowego. Ponadto, lerkanidypina nie ma ujemnego działania inotropowego z powodu bardzo wybiórczego działania na naczynia.

Jako że rozszerzenie naczyń wynikające z zastosowania lerkanidypiny następuje stopniowo, ostre niedociśnienie z tachykardią odruchową u pacjentów z nadciśnieniem obserwowano rzadko.

Podobnie jak w przypadku innych asymetrycznych substancji z grupy pochodnych 1,4-dihydropirydyny, działanie przeciwnadciśnieniowe lerkanidypiny zależy głównie od jej (S)-enancjomeru.

Enalapryl/lerkanidypina

Skojarzenie tych substancji wykazuje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe, zmniejszając ciśnienie krwi w większym stopniu niż każdy ze składników osobno.

- Lercaprel 10 mg + 10 mg

W kluczowej fazie III podwójnie zaślepionego badania klinicznego typu add-on, przeprowadzonego z udziałem 342 pacjentów niereagujących na leczenie lerkanidypiną w dawce 10 mg (zdefiniowanych jako osoby z ciśnieniem rozkurczowym - systemic diastolic blood pressure, SDBP, 95–114 oraz ciśnieniem skurczowym - systemic systolic blood pressure, SSBP, 140–189 mm Hg), obniżenie SSBP mierzonego podczas najmniejszego stężenia leku było o 5,4 mm Hg większe u pacjentów leczonych skojarzeniem 10 mg enalaprylu i 10 mg lerkanidypiny niż u pacjentów leczonych samą lerkanidypiną w dawce 10 mg (-7,7 mm Hg wzgl. -2,3 mm Hg, $p < 0,001$), po 12 tygodniach tego badania. Również obniżenie SDBP mierzonego podczas najmniejszego stężenia leku było większe o 2,8 mm Hg u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone w porównaniu do pacjentów otrzymujących monoterapię (-7,1 mm Hg wzgl. -4,3 mm Hg, $p < 0,001$). Odsetek reakcji był znacząco większy w przypadku leczenia skojarzonego niż monoterapii: 41% wzgl. 24% ($p < 0,001$) w odniesieniu do SSBP i 35% wzgl. 24% ($p = 0,032$) w odniesieniu do SDBP. U znacznie większego odsetka pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone nastąpiła normalizacja SSBP (39% wzgl. 22%, $p < 0,001$) i SDBP (29% wzgl. 19%, $p = 0,023$) w porównaniu do pacjentów otrzymujących monoterapię. W otwartej, długoterminowej fazie uzupełniającej tego badania dopuszczono możliwość zwiększenia dawki do 20 mg enalaprylu i 10 mg lerkanidypiny, jeśli BP pozostawało $> 140/90$ mm Hg: dawkę zwiększono u 133 z 221 pacjentów, normalizację SDBP po zwiększeniu dawki uzyskano u 1/3 z tych pacjentów.

- Lercaprel 20 mg + 10 mg

W kluczowej fazie III podwójnie zaślepionego badania klinicznego typu add-on, przeprowadzonego z udziałem 327 pacjentów niereagujących na leczenie enalaprylem w dawce 20 mg (zdefiniowanych jako osoby z SDBP, 95–114 oraz SSBP, 140–189 mm Hg), u pacjentów otrzymujących 20 mg enalaprylu w skojarzeniu z 10 mg lerkanidypiny uzyskano znacznie większe obniżenie SSBP mierzonego podczas najmniejszego stężenia leku w porównaniu do pacjentów otrzymujących monoterapię (-9,8 wzgl. -6,7 mm Hg, $p = 0,013$), jak również SDBP mierzonego podczas najmniejszego stężenia leku (-9,2 wzgl. -7,5 mm Hg, $p = 0,015$). Odsetek reakcji nie był znacząco większy w przypadku leczenia skojarzonego w porównaniu do w monoterapii (53% wzgl. 43%, $p = 0,076$ dla SDBP i 41% wzgl. 33%, $p = 0,116$ dla SSBP) i u nieznacznie większego odsetka pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone uzyskano normalizację SDBP (48% wzgl. 37%, $p = 0,055$) i SSBP (33% wzgl. 28%, $p = 0,325$) w porównaniu do pacjentów otrzymujących monoterapię.

- Lercaprel 20 mg + 20 mg

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu, przeprowadzonym według schematu czynnikowego, z grupą kontrolną przyjmującą placebo oraz grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną, w którym udział wzięło 1039 pacjentów z umiarkowanym nadciśnieniem (zdefiniowanych jako osoby z SDBP mierzonym w gabinecie lekarskim 100–109 mm Hg, SSBP < 180 mm Hg oraz z DBP mierzonym w domu ≥ 85 mm Hg), u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone 20 mg enalaprylu + 20 mg lerkanidypiny wystąpiło znacznie większe obniżenie SDBP mierzonego w gabinecie lekarskim oraz w domu, a także SSBP, w porównaniu do placebo ($P < 0,001$). Klinicznie znaczące różnice w zmianie SDBP mierzonego podczas najmniejszego stężenia leku w gabinecie lekarskim w odniesieniu do wartości bazowych zaobserwowano w przypadku leczenia skojarzonego 20 mg enalaprylu + 20 mg lerkanidypiny (-15,2 mm Hg, $n = 113$), w porównaniu do monoterapii enalaprylem w dawce 20 mg (-11,3 mm Hg, $P = 0,004$, $n = 113$) lub lerkanidypiną w dawce 20 mg (-13,0 mm Hg, $P = 0,092$, $n = 113$). Podobnie klinicznie znaczące różnice w zmianie SSBP mierzonego podczas najmniejszego stężenia leku w gabinecie lekarskim w odniesieniu do wartości bazowych zaobserwowano w przypadku leczenia skojarzonego 20 mg enalaprylu + 20 mg lerkanidypiny (-19,2 mm Hg) w porównaniu do monoterapii lerkanidypiną w dawce 20 mg (-13,0 mm Hg, $P = 0,002$) lub enalaprylem w dawce 20 mg (-15,3 mm Hg, $P = 0,055$). Klinicznie znaczące różnice zaobserwowano

również w SBP i DBP w pomiarze domowym. Znaczące zwiększenie odsetka reakcji dla SDBP (75%) i SSBP (71%) zaobserwowano dla leczenia skojarzonego 20 mg + 20 mg, w porównaniu z placebo ($P<0,001$) oraz obiema monoterapiami ($P<0,01$). Normalizację ciśnienia tętniczego uzyskano u większego odsetka pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone 20 mg + 20 mg (42%), w porównaniu z grupą placebo (22%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych w związku z jednoczesnym stosowaniem enalaprylu i lerkanidypiny.

Farmakokinetyka enalaprylu

Wchłanianie

Enalapryl po podaniu doustnym szybko się wchłania, a maksymalne jego stężenie w surowicy występuje w ciągu jednej godziny. Na podstawie ilości odzyskiwanej z moczu ustalono, że stopień wchłaniania enalaprylu z postaci doustnej enalaprylu maleinianu wynosi około 60%. Obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym nie wpływa na wchłanianie enalaprylu podawanego doustnie.

Dystrybucja

Po wchłonięciu, enalapryl podawany doustnie szybko i w znacznym stopniu jest hydrolizowany do enalaprylatu, silnego inhibitora konwertazy angiotensyny. Maksymalne stężenie enalaprylatu w surowicy występuje po około 4 godzinach po zażyciu doustnej dawki enalaprylu maleinianu. Efektywny okres półtrwania w fazie kumulacji enalaprylatu po wielokrotnym doustnym podaniu enalaprylu wynosi 11 godzin. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, stężenie w stanie stacjonarnym enalaprylatu w surowicy osiągnięto po czterech dniach leczenia.

W zakresie stężeń istotnych terapeutycznie, wiązanie enalaprylatu z białkami osocza krwi nie jest większe niż 60%.

Metabolizm

Oprócz przekształcenia w enalaprylat, nie ma dowodów na znaczący metabolizm enalaprylu.

Eliminacja

Enalaprylat wydalany jest głównie przez nerki. Główne składniki w moczu to enalaprylat, w ilości stanowiącej około 40% dawki oraz enalapryl w niezmienionej formie (około 20%).

Zaburzenia czynności nerek

Narażenie na enalapryl oraz enalaprylat jest zwiększone u pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku pacjentów z niewydolnością nerek łagodną do umiarkowanej (klirens kreatyniny 40–60 ml/min) AUC enalaprylatu w stanie równowagi dynamicznej było w przybliżeniu dwukrotnie większe od obserwowanego u pacjentów z prawidłową czynnością nerek po podaniu dawki 5 mg raz na dobę. W przypadku ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min), AUC zwiększyło się w przybliżeniu ośmiokrotnie. Efektywny okres półtrwania enalaprylatu po zastosowaniu wielokrotnych dawek enalaprylu maleinianu w przypadku tego stopnia niewydolności nerek jest przedłużony, a czas do osiągnięcia stanu równowagi dynamicznej ulega wydłużeniu (patrz punkt 4.2).

Enalaprylat można usunąć z krążenia układowego na drodze hemodializy. Klirens dializy wynosi 62 ml/min.

Karmienie piersią

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 20 mg pięciu kobietom po porodzie, maksymalne stężenie enalaprylu w mleku wynosiło średnio 1,7 $\mu\text{g/l}$ (zakres od 0,54 do 5,9 $\mu\text{g/l}$) w ciągu 4 do 6 godzin po podaniu dawki. Maksymalne stężenie enalaprylatu wynosiło średnio 1,7 $\mu\text{g/l}$ (zakres od 1,2 do 2,3 $\mu\text{g/l}$); maksymalne stężenia występowały w różnych momentach w ciągu 24 godzin. Na podstawie danych dotyczących maksymalnego stężenia w mleku, szacunkowe maksymalne spożycie leku przez niemowlę karmione wyłącznie piersią wyniosłoby około 0,16% dawki przyjmowanej przez matkę, w przeliczeniu na masę ciała. U kobiety, która przyjmowała doustnie enalapryl w dawce 10 mg na dobę przez 11 miesięcy, maksymalne stężenie enalaprylu w mleku, wynoszące 2 $\mu\text{g/l}$ wystąpiło 4 godziny

po przyjęciu dawki, a maksymalne stężenie enalaprylatu, wynoszące 0,75 µg/l wystąpiło około 9 godzin po przyjęciu dawki. Całkowite stężenie enalaprylu oraz enalaprylatu oznaczone w mleku podczas 24 godzin wyniosło odpowiednio 1,44 µg/l oraz 0,63 µg/l. Stężenia enalaprylatu w mleku były nie do wykrycia (<0,2 µg/l) po 4 godzinach od podania pojedynczej dawki 5 mg enalaprylu u jednej z matek oraz 10 mg u dwóch matek; stężenia enalaprylu nie ustalono.

Farmakokinetyka lerkanidypiny

Wchłanianie

Lerkanidypina ulega całkowitemu wchłonięciu po podaniu doustnym, a maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po około 1,5 do 3 godzin.

Dwa enancjomery lerkanidypiny wykazują podobny profil stężenia w osoczu: czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu jest taki sam, a maksymalne stężenie w osoczu oraz AUC są średnio 1,2 raza większe dla (S)-enancjomeru. Okres półtrwania w fazie eliminacji w przypadku obu enancjomerów jest zasadniczo taki sam. Nie zaobserwowano przemiany obu enancjomerów *in vivo*.

Całkowita biodostępność lerkanidypiny podawanej doustnie nie na czczo wynosi około 10%, ze względu na znaczny metabolizm pierwszego przejścia. Biodostępność w przypadku zażycia na czczo u zdrowych ochotników ulega jednak zmniejszeniu do 1/3.

Biodostępność lerkanidypiny po podaniu doustnym zwiększa się 4-krotnie, jeśli została ona przyjęta w ciągu 2 godzin po posiłku obfitym w tłuszcze. Produkt leczniczy zatem należy zażywać przed posiłkami.

Dystrybucja

Dystrybucja z osocza do tkanek i narządów jest szybka i o znacznym zakresie.

Stopień wiązania lerkanidypiny z białkami osocza przekracza 98%. Ponieważ stężenia białek osocza u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby są zmniejszone, frakcja wolna leku może być większa.

Metabolizm

Lerkanidypina jest w znacznym stopniu metabolizowana przez CYP3A4; substancja macierzysta nie pojawia się ani w moczu, ani w kale. Jest w większości przekształcona w nieczynne metabolity, a w przybliżeniu 50% dawki zostaje wydalone w moczu.

W badaniach *in vitro* z wykorzystaniem mikrosomów wątroby ludzkiej wykazano, że lerkanidypina w niewielkim stopniu hamuje dwa enzymy: CYP3A4 oraz CYP2D6, w stężeniu 160 i 40 razy większym niż maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte po zażyciu dawki 20 mg. Ponadto, badania interakcji u ludzi wykazały, że lerkanidypina nie powoduje zmiany stężenia midazolamu (typowego substratu CYP3A4) ani metoprololu (typowego substratu CYP2D6) w osoczu. Zatem w dawkach terapeutycznych lerkanidypina nie powinna hamować metabolizmu leków przebiegającego z udziałem CYP3A4 lub CYP2D6.

Eliminacja

Eliminacja następuje głównie przez metabolizm.

Średni końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji oszacowano na 8 do 10 godzin, a ze względu na znaczny stopień wiązania z błonami lipidowymi, działanie terapeutyczne trwa przez 24 godziny. Nie wykazano kumulacji leku w wyniku wielokrotnego podania.

Liniowość lub nielineowość

Stężenie lerkanidypiny w osoczu po podaniu doustnym nie jest wprost proporcjonalne do dawki (kinetyka nielinearna). Po 10, 20 lub 40 mg stosunek maksymalnych stężeń w osoczu wynosił 1:3:8, a stosunek AUC 1:4:18, co sugeruje postępujące wysycenie metabolizmu pierwszego przejścia. W związku z powyższym dostępność zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

Wykazano, że właściwości farmakokinetyczne lerkanidypiny u pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek lub wątroby są podobne do obserwowanych w populacji ogólnej. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub pacjentów poddawanych dializoterapii wykazano większe stężenia leku (około 70%). U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby biodostępność ustrojowa lerkanidypiny jest prawdopodobnie zwiększona, ponieważ lek ten jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Skojarzenie enalapryl-lerkanidypina

Potencjalną toksyczność produktu złożonego zawierającego enalapryl oraz lerkanidypinę zbadano na szczurach po stosowaniu doustnym przez okres do 3 miesięcy oraz na podstawie dwóch badań genotoksyczności. Skojarzenie to nie wpłynęło na zmianę profilu toksykologicznego poszczególnych składników.

Poniższe dane dotyczą obu składników indywidualnie, enalaprylu oraz lerkanidypiny.

Enalapryl

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Wyniki badań nad toksycznym wpływem na reprodukcję wskazują, że enalapryl nie ma wpływu na płodność oraz reprodukcję u szczurów oraz że nie wykazuje działania teratogennego. W badaniu, w którym samicom szczurów podano doustnie dawkę leku od okresu przed kryciem, przez okres ciąży, w okresie laktacji zaobserwowano zwiększoną liczbę przypadków śmierci wśród młodych. Wykazano, że lek przenika przez łożysko i do mleka. Inhibitory ACE, jako grupa, indukują działania niepożądane w późnym okresie rozwoju płodowego, powodując zgon płodu i powstawanie wad wrodzonych, zwłaszcza dotyczących czaszki. Zgłaszano również fetotoksyczność, wewnątrzmaciczne opóźnienie wzrostu oraz drożny przewód tętniczy. Uważa się, że te anomalie rozwojowe są spowodowane częściowo bezpośrednim działaniem inhibitorów ACE na układ renina-angiotensyna płodu, a częściowo niedokrwieniem wynikającym z niedociśnienia matki oraz zmniejszeniem przepływu krwi między płodem a łożyskiem i niedostateczną podażą tlenu i składników odżywczych dla płodu.

Lerkanidypina

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Istotne działania, które obserwowano w długoterminowych badaniach na szczurach i na psach, były związane, bezpośrednio lub pośrednio, ze znanymi działaniami dużych dawek antagonistów wapnia i odpowiadały głównie nasilonej aktywności farmakodynamicznej.

Leczenie lerkanidypina nie wpływało na płodność ani ogólne zdolności rozrodcze u szczurów, jednak w dużych dawkach lek wywoływał przed- i poimplantacyjną utratę zarodków oraz opóźnienie rozwoju płodu. Nie zaobserwowano działania teratogennego u szczurów i królików, jednak inne pochodne dihydropirydyny wykazują działanie teratogenne w przypadku zwierząt. Lerkanidypina stosowana w dużych dawkach (12 mg/kg na dobę) podczas porodu wywoływała dystocię.

Dystrybucja lerkanidypiny i (lub) jej metabolitów u ciężarnych zwierząt, a także ich przenikanie do mleka nie zostały zbadane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

laktoza jednowodna

celuloza mikrokrystaliczna
karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
powidon K-30
sodu wodorowęglan
magnezu stearynian

Otoczka tabletki:
Opadry 02F29056:
hypromeloza 5cP
tytanu dwutlenek (E 171)
talk
makrogol 6000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East
Ringaskiddy, Co. Cork
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 18395

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 czerwca 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**