

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lercaprel, 20 mg + 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg enalaprylu maleinianu (co odpowiada 15,29 mg enalaprylu) i 20 mg lerkanidypiny chlorowodoru (co odpowiada 18,88 mg lerkanidypiny).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera laktozę jednowodną: 204 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Pomarańczowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 12 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Lercaprel jest wskazany do leczenia nadciśnienia tętniczego samoistnego jako terapia zastępcza u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi jest dostatecznie wyrównane przy stosowaniu enalaprylu w dawce 20 mg i lerkanidypiny w dawce 20 mg, podawanych jako osobne tabletki.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletki 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 w trakcie hemodializy (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Rozpoczynając leczenie pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, należy zachować szczególną ostrożność.

Stosowanie w zaburzeniach czynności wątroby

Lercaprel jest przeciwwskazany w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności wątroby.

Rozpoczynając leczenie pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, należy zachować szczególną ostrożność.

Dzieci i młodzież

Brak jest doświadczenia klinicznego w stosowaniu produktu leczniczego Lercaprel u dzieci i młodzieży we wskazaniu do leczenia nadciśnienia.

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

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produktu leczniczego Lercaprel nie należy stosować w następujących przypadkach:

- nadwrażliwości na którykolwiek inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin converting enzyme, ACE) lub bloker kanałów wapniowych należący do grupy pochodnych dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego;
- obrzęku naczynioruchowego związanego z wcześniejszym podawaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny w wywiadzie;
- dziedzicznego lub idiopatycznego obrzęku naczynioruchowego;
- w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6);
- lewokomorowego zaburzenia odpływu krwi, w tym zwężenia ujścia 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 w trakcie hemodializy;
- ciężkiego zaburzenia czynności wątroby;
- równoczesnego stosowania:
 - o silnych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkt 4.5),
 - o cyklosporyny (patrz punkt 4.5),
 - o soku grejpfrutowego (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Lercaprel z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie objawowe

Niedociśnienie objawowe rzadko obserwuje się u pacjentów z nadciśnieniem bez powikłań. W przypadku pacjentów zażywających enalapryl objawowe niedociśnienie jest bardziej prawdopodobne, jeśli u pacjenta wystąpił niedobór objętości płynów, np. w wyniku leczenia moczopędnego, dietetycznych ograniczeń w przyjmowaniu soli, dializoterapii, biegunki lub wymiotów (patrz punkt 4.5). Objawowe niedociśnienie obserwowano u pacjentów z niewydolnością serca, związaną z niewydolnością nerek lub nie. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z niewydolnością serca w stopniu ciężkim, powodującym stosowanie dużych dawek diuretyków pętlowych, hiponatremię lub zaburzenie czynności nerek. W przypadku tych pacjentów należy rozpocząć leczenie pod opieką lekarza i prowadzić uważną obserwację po każdym dostosowaniu dawki enalaprylu i (lub) leku moczopędnego. Podobne zalecenia dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub zaburzeniami krążenia mózgowego, u których nadmierne zmniejszenie ciśnienia krwi może spowodować wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub niedokrwienia mózgu.

W razie wystąpienia niedociśnienia, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na wznak oraz, w razie konieczności, podać dożylny wlew soli fizjologicznej. Przemijająca reakcja hipotensyjna nie stanowi przeciwwskazania do dalszego podawania produktu leczniczego, które powinno przebiegać bez komplikacji, kiedy ciśnienie krwi ulegnie podwyższeniu wskutek zwiększenia objętości płynów. U niektórych pacjentów z niewydolnością serca i normalnym lub niskim ciśnieniem krwi po zastosowaniu enalaprylu może wystąpić dodatkowe obniżenie ogólnoustrojowego ciśnienia krwi. Efekt ten przewidziano i zazwyczaj nie stanowi on podstawy do przerywania leczenia. Jeżeli wystąpią objawy niedociśnienia, konieczne może być zmniejszenie dawki i (lub) przerwanie stosowania diuretyku i (lub) enalaprylu.

Zespół chorego węzła zatokowego

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

Zaburzenia czynności lewej komory serca i choroba niedokrwienna serca

Chociaż badania hemodynamiczne z grupą kontrolną nie wykazały zaburzeń czynności komór, należy zachować ostrożność w leczeniu pacjentów z zaburzeniem czynności lewej komory serca produktami leczniczymi blokującymi kanały wapniowe. Sugeruje się, że u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca leczonych z zastosowaniem krótko działających pochodnych dihydropirydyny występuje podwyższone ryzyko powikłań ze strony układu krążenia. 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 dusznicę bolesną. Bardzo rzadko u pacjentów z dusznicą bolesną może wzrosnąć częstotliwość, czas trwania lub intensywność tych napadów. Zaobserwowano odosobnione przypadki zawału mięśnia sercowego (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności nerek

Szczególna ostrożność jest wymagana przy rozpoczynaniu leczenia enalaprylem u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek. Rutynowa kontrola stężenia potasu i kreatyniny stanowi część standardowej praktyki medycznej u pacjentów z niewydolnością nerek.

Niewydolność nerek w związku ze stosowaniem enalaprylu zaobserwowano głównie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub współistniejącą chorobą nerek, w tym zwężeniem tętnicy nerkowej. Niewydolność nerek związana z terapią 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 podwyższenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi podczas równoczesnego stosowania enalaprylu i leku moczopędnego. Konieczne może być obniżenie dawki i (lub) przerwanie stosowania diuretyku. Sytuacja ta może wskazywać na 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 sprawnej nerki występuje szczególne ryzyko hipotonii lub niewydolności nerek podczas leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny. Utrata czynności nerek może nastąpić przy niewielkich zmianach stężenia kreatyniny w surowicy. U tych pacjentów leczenie należy rozpocząć pod ścisłą kontrolą lekarza, stosując małe dawki, zachowując ostrożność przy ich zwiększaniu oraz obserwując czynność nerek.

Przeszczepienie nerki

Brak doświadczeń dotyczących stosowania lerkanidypiny lub enalaprylu u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki. Stosowanie produktu leczniczego Lercaprel u tych pacjentów nie jest więc zalecane.

Niewydolność wątroby

Działanie przeciwnadciśnieniowe lerkanidypiny może wzrosnąć u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

W rzadko występujących przypadkach inhibitory konwertazy angiotensyny mogą wywoływać syndrom zaczynający się od żółtaczk cholestatycznej lub zapalenia wątroby i prowadzący do

piorunującej martwicy wątroby, a czasami do śmierci. Mechanizm tej reakcji nie jest jeszcze znany. Pacjenci leczeni inhibitorami konwertazy angiotensyny, u których wystąpiła żółtaczka lub znaczne podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych, powinni odstawić lek i poddać się odpowiedniemu leczeniu.

Neutropenia/agranulocytoza

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE zgłaszano występowanie neutropenii, agranulocytozy, trombocytopenii i anemii. Neutropenia występuje rzadko u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka. Enalapryl powinien być stosowany z niezwykłą ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, poddawanych terapii immunosupresyjnej, leczeniu allopurynolem lub prokainamidem, lub pacjentów, u których te czynniki ryzyka wystąpią w połączeniu, w szczególności gdy towarzyszy im zaburzenie czynności nerek. U niektórych pacjentów rozwinęło się ciężkie zakażenie, które w kilku przypadkach było oporne na intensywną antybiotykoterapię. Kiedy 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

Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, ust, języka, głośni i (lub) krtani był sporadycznie zaobserwowany u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym enalaprylem. Reakcja ta może wystąpić na każdym etapie leczenia. W takich przypadkach enalapryl powinien zostać bezzwłocznie odstawiony, a pacjent poddany obserwacji aż do całkowitego ustąpienia objawów. Nawet w przypadku, gdy występuje jedynie obrzęk języka, bez niewydolności oddechowej, u pacjenta może być konieczna przedłużona obserwacja, ponieważ leczenie z zastosowaniem leków przeciwhistaminowych i kortykosteroidów może się okazać niewystarczające.

Zgłoszono bardzo rzadko występujące przypadki zgonu spowodowane obrzękiem naczynioruchowym, związanym z obrzękiem krtani lub języka. U pacjentów z obrzękiem języka, głośni lub krtani prawdopodobne jest wystąpienie niedrożności dróg oddechowych, zwłaszcza u osób po operacji dróg oddechowych.

Gdy obrzęk obejmuje język, głośnię lub krtani, uniemożliwiając 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 czarnoskórych niż u osób innych ras.

Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, niezwiązanym z inhibitorami konwertazy angiotensyny, mogą należeć do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia obrzęku podczas przyjmowania tych inhibitorów (patrz punkt 4.3).

Reakcje anafilaktoidalne podczas odczulania na jad owadów

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

Reakcje anafilaktoidalne podczas aferezy LDL

Bardzo rzadko ciężkie, zagrażające życiu reakcje anafilaktoidalne mogą wystąpić u pacjentów podczas aferezy LDL siarczanem dekstranu i jednoczesnego przyjmowania inhibitorów konwertazy angiotensyny. Można uniknąć takich reakcji przez czasowe odstawienie inhibitorów konwertazy angiotensyny każdorazowo przed aferezą.

Hipoglikemia

Pacjentów z cukrzycą leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną i rozpoczynających leczenie z wykorzystaniem inhibitora konwertazy angiotensyny należy poinstruować, aby starannie kontrolowali hipoglikemię, 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.

Operacje i znieczulenie ogólne

U pacjentów poddawanych dużym zabiegom operacyjnym lub otrzymujących znieczulenie przy użyciu środków wywołujących niedociśnienie, enalapryl blokuje tworzenie angiotensyny II, wtórnie do kompensacyjnego uwalniania reniny. W razie wystąpienia niedociśnienia, którego przyczyną jest powyższy mechanizm, leczenie może obejmować zwiększenie objętości płynów.

Hiperkaliemia

U pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym enalaprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Do pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia hiperkaliemii należą osoby z niewydolnością nerek, zaburzoną czynnością nerek, osoby w wieku podeszłym (>70 lat), z cukrzycą, z towarzyszącymi schorzeniami, w tym odwodnieniem, ciężką dekompensacją sercową, kwasicią metaboliczną, osoby przyjmujące jednocześnie diuretyki oszczędzające potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementy diety zawierające potas oraz substytuty soli zawierające potas lub pacjenci przyjmujący inne leki podwyższające stężenie potasu w surowicy (np. heparynę). Stosowanie suplementów zawierających potas, diuretyków oszczędzających potas lub substytutów soli zawierających potas, w szczególności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować ciężką arytmie, czasem ze skutkiem śmiertelnym. Jeśli uzasadnione jest jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych leków z enalaprylem, powinny one być podawane z zachowaniem ostrożności, a także zalecane są częste kontrole stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Lit

Ogólnie nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego w skojarzeniu z litem (patrz punkt 4.5).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) 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 wpływać ograniczająco na stężenie lercanidypiny w surowicy, zatem skuteczność produktu leczniczego może być mniejsza niż oczekiwana (patrz punkt 4.5).

Różnice etniczne

Tak jak w przypadku innych inhibitorów konwertazy angiotensyny, 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.

Ciąża

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lercaprel w okresie ciąży.

Nie należy przyjmować inhibitorów ACE, w tym enalaprylu, podczas ciąży. O ile terapia przy użyciu inhibitora ACE nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leki przeciwnadciśnieniowe na leki o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W przypadku stwierdzonej ciąży leczenie inhibitorami ACE należy natychmiast przerwać i, jeśli zachodzi taka konieczność, zastosować terapię zastępczą (patrz punkt 4.3 i 4.6). Nie zaleca się również stosowania lerkanidypiny 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

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność tego połączenia leków nie zostały wykazane w badaniach z grupą kontrolną, z udziałem dzieci.

Alkohol

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

Laktoza

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego Lercaprel może zostać wzmocnione przez inne leki obniżające ciśnienie krwi, 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

Dane 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 konwertazy angiotensyny osłabiają wydalanie potasu wywołane 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 użycie wyżej wymienionych preparatów jest konieczne z powodu znacznej hipokaliemii, zalecane jest zachowanie ostrożności oraz częsta kontrola stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Diuretyki (diuretyki tiazydowe lub pętlowe)

Wcześniejsze leczenie dużymi dawkami diuretyków może powodować zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej oraz ryzyko hipotensji przy włączeniu enalaprylu (patrz punkt 4.4). Niedociśnienie 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 zwiększać działanie hipotensyjne enalaprylu. Jednoczesne podawanie nitrogliceryny i innych azotanów lub innych leków rozszerzających naczynia może powodować dalszą redukcję ciśnienia krwi.

Lit

Podczas jednoczesnego podawania litu z inhibitorami konwertazy angiotensyny zaobserwowano przemijające podwyższenie stężenia litu w surowicy oraz działanie toksyczne. Jednoczesne użycie diuretyków tiazydowych może zwiększać stężenie litu i zwiększać ryzyko jego toksyczności w związku z użyciem inhibitorów konwertazy angiotensyny. Stosowanie enalaprylu z litem nie jest wskazane, lecz gdy zachodzi konieczność terapii łączonej, należy uważnie monitorować stężenie litu w surowicy krwi (patrz punkt 4.4).

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, środki znieczulające ogólnie i narkotyczne leki przeciwbólowe

Równoczesne stosowanie niektórych leków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz leków przeciwpsychotycznych z inhibitorami ACE może powodować dalsze obniżenie ciśnienia krwi (patrz punkt 4.4).

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

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 (COX-2) mogą osłabiać działanie diuretyków i innych leków obniżających ciśnienie. Dlatego też, przeciwnadciśnieniowe działanie antagonistów receptora angiotensyny II i inhibitorów konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE) może być osłabione przez niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 (COX-2).

Jednoczesne stosowanie NLPZ (w tym inhibitorów COX-2) i antagonistów receptora angiotensyny II lub inhibitorów ACE wywiera efekt addycyjny na wzrost 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). Stosowanie w skojarzeniu musi przebiegać szczególnie ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjenta. Szczególną uwagę należy poświęcić kontroli czynności nerek po rozpoczęciu leczenia, a w późniejszym okresie badania przeprowadzać okresowo.

Złoto

U pacjentów leczonych złotem we wstrzyknięciach (aurotiojabłeczan sodu) i jednocześnie przyjmujących inhibitory ACE, w tym enalapryl, rzadko występowały reakcje podobne do objawów po podaniu azotanów (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 hipoglikemicznych) może wzmacniać działanie obniżające stężenie glukozy we krwi, doprowadzając do hipoglikemii. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego zjawiska zdaje się być większe w pierwszych tygodniach leczenia łączonego 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 β -adrenolityki

Enalapryl można bez problemu stosować równocześnie z kwasem acetylosalicylowym (w dawkach dostosowanych do profilaktyki chorób układu krążenia), lekami trombolitycznymi oraz β -adrenolitykami.

Lerkanidypina

Inhibitory CYP3A4

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

Równoczesne stosowanie lerkanidypiny oraz silnych inhibitorów CYP3A4 (np. ketokonazolu, itraconazolu, 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-krotny wzrost pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu – (ang. area under the curve, AUC) oraz 8-krotny wzrost C_{max} enancjomeru S-lerkanidypiny).

Cyklosporyna

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

W wyniku równoczesnego 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 wzrosło o 27%. Równoczesne stosowanie cyklosporyny i lerkanidypiny spowodowało 3-krotne zwiększenie stężenia lerkanidypiny w osoczu oraz 21% wzrost AUC cyklosporyny.

Sok grejpfrutowy

Lerkanidypiny nie należy popijać 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 wzmacniać działanie leków przeciwnadciśnieniowych rozszerzających naczynia (patrz punkt 4.4).

Substraty CYP3A4

Należy zachować ostrożność, przepisując lerkanidypinę z innymi substratami CYP3A4, takimi jak terfenadyna, astemizol, leki przeciwartymiczne klasy III, np. amiodaron, chinidyna.

Induktory CYP3A4

Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu lerkanidypiny oraz induktorów CYP3A4, takich jak leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina, karbamazepina) oraz ryfampicyna, ze względu na możliwe ograniczenie 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 wzrost średniego C_{max} digoksyny o 33%, podczas gdy ani AUC, ani klirens nerkowy nie uległy znaczącej zmianie. Pacjentów przyjmujących równocześnie digoksynę należy uważnie obserwować, czy nie wystąpią u nich kliniczne objawy zatrucia digoksyną.

Midazolam

U pacjentów w wieku podeszłym jednoczesne podawanie doustnego midazolamu 20 mg 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

Gdy podawano jednocześnie lerkanidypinę i metoprolol, beta-adrenolityk eliminowany głównie przez wątrobę, biodostępność metoprololu pozostawała bez zmian, podczas gdy biodostępność lerkanidypiny uległa zmniejszeniu o 50%. Działanie to może wynikać z ograniczenia przepływu krwi przez wątrobę spowodowanego działaniem β -adrenolityków, a zatem może też wystąpić w przypadku innych produktów leczniczych należących do tej klasy leków. Niemniej jednak lerkanidypinę można bezpiecznie stosować równocześnie z blokerami receptorów β -adrenergicznych.

Cymetydyna

Równoczesne 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 równocześnie z 40 mg symwastatyny, AUC lerkanidypiny nie uległo znaczącej zmianie, podczas gdy AUC symwastatyny wzrosło o 56%, a AUC jej głównego czynnego metabolitu, β -hydrokyskwasu, wzrosło 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

Równoczesne stosowanie z 20 mg lerkanidypiny u zdrowych ochotników na czczo nie wpłynęło na zmianę właściwości farmakokinetycznych warfaryny.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji były wykonywane tylko z udziałem dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Enalapryl

Stosowanie inhibitorów ACE (enalapryl) nie jest zalecane 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).

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka działania teratogennego inhibitorów ACE stosowanych w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia takiego ryzyka. O ile terapia inhibitorem ACE nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leki przeciwnadciśnieniowe na leki o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W przypadku stwierdzonej ciąży leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny należy natychmiast przerwać i, jeśli zachodzi taka konieczność, zastosować terapię alternatywną.

Inhibitory ACE, stosowane w drugim i trzecim trymestrze ciąży, są znane ze swojego toksycznego działania na płód ludzki (osłabiona czynność nerek, małowodzie, opóźnione kostnienie kości czaszki) oraz na noworodki (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Zaobserwowano przypadki małowodzia u kobiet ciężarnych, prawdopodobnie będące skutkiem osłabionej czynności nerek u płodu, co mogło prowadzić do przykurczu kończyn, deformacji twarzoczaszki i niedorozwoju płuc. Jeśli ekspozycja na inhibitor ACE miała miejsce od drugiego trymestru ciąży, należy przeprowadzić badanie ultrasonograficzne czynności nerek i budowy czaszki u płodu. Niemowlęta matek, które przyjmowały inhibitory ACE, powinny być poddane obserwacji z powodu ryzyka 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, a zatem nie zaleca się stosowania lerkanidypiny u kobiet w ciąży oraz planujących zajście w ciążę, chyba że stosują one skuteczne metody antykoncepcji.

Enalapryl i lerkanidypina stosowane łącznie

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

Produktu leczniczego Lercaprel nie stosować podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Produkt leczniczy Lercaprel nie jest zalecany do stosowania 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, stosowanie enalaprylu w okresie karmienia piersią nie jest zalecane w przypadku wcześniaków oraz w ciągu pierwszych tygodni po urodzeniu, ze względu na hipotetyczne zagrożenie oddziaływania leku na układ krążenia 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 dobra 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 łącznie

W związku z powyższym nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lercaprel u kobiet karmiących piersią.

Płodność

U niektórych pacjentów leczonych blokerami kanałów wapniowych zaobserwowano przemijające zmiany biochemiczne w główkach plemników, mogące utrudnić zapłodnienie. W przypadku, gdy wielokrotne próby zapłodnienia *in vitro* nie powiodły się i gdy nie znaleziono innego wyjaśnienia, jako przyczynę należy rozważyć możliwość wpływu blokerów kanałów wapniowych.

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 badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, z grupą kontrolną oraz w trakcie dwóch długofalowych 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 skojarzonego są podobne do działań niepożądanych obserwowanych dla jednego lub drugiego składnika podawanego osobno. Najczęściej zgłaszanymi

działaniami niepożądanymi podczas stosowania produktu leczniczego Lercaprel były kaszel (4,03%), zawroty głowy (1,67%) i ból głowy (1,67%).

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Działania niepożądane z badań klinicznych nad produktem leczniczym Lercaprel w dawkach 10 mg + 10 mg, 20 mg + 10 mg, 20 mg + 20 mg, dla których istnieje uzasadnienie związku przyczynowo-skutkowego, zestawiono w poniższej tabeli według układów i narządów zgodnie z terminologią MedDRA –i według częstości: 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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często:	trombocytopenia
Rzadko:	zmniejszone stężenie 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 pozycyjne
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często:	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Rzadko:	szum uszny
Zaburzenia serca	
Niezbyt często:	tachykardia, kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często:	nagle zaczerwienienie, niedociśnienie
Rzadko:	zapaść krążeniowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	kaszel
Rzadko:	suchość w gardle, ból w jamie ustnej
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często:	ból brzucha, zaparcia, nudności
Rzadko:	dyspepsja, obrzęk warg, choroby języka, biegunka, suchość w jamie 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:	bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często:	częstomocz
Rzadko:	nokturia, wielomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Rzadko:	zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	

Niezbyt często:	astenia, zmęczenie, uderzenia gorąca, obrzęki obwodowe
-----------------	--

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

Charakterystyka wybranych działań niepożądanych

Częstość występowania wybranych działań niepożądanych często obserwowanych w monoterapii enalaprylem i lerkanidypiną, które zgłoszono w randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą, z analizą czynnikową, zaprezentowano w tabeli poniżej.

	Placebo (n=113)	E20 (n=111)	L20 (n=113)	E20/L20 (n=116)
Pacjenci z jakimkolwiek działaniem niepożądanym	5,3%	10,8%	8,8%	8,6%
Kaszel	1,8%	3,6%	-	1,7%
Zawroty głowy	-	1,8%	-	0,9%
Ból głowy	0,9%	0,9%	1,8%	0,9%
Obrzęki obwodowe	0,9%	-	1,8%	-
Tachykardia	-	1,8%	3,5%	0,9%
Kołatanie serca	-	0,9%	0,9%	-
Nagłe zaczerwienienie	-	-	1,8%	0,9%
Wysypka	-	0,9%	0,9%	-
Zmęczenie	-	-	-	0,9%

Dodatkowe informacje dotyczące poszczególnych składników

Działania niepożądane zgłaszane w odniesieniu do jednego ze składników (enalapryl lub lerkanidypina) 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 z enalaprylem obejmują:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często: niedokrwistość (w tym aplastyczna i hemolityczna)

Rzadko: neutropenia, obniżenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu, trombocytopenia, agranulocytoza, depresja szpiku kostnego, pancytopenia, powiększenie węzłów chłonnych, choroby autoimmunologiczne

Zaburzenia endokrynologiczne

Nieznana: zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, 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, parestezje, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

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), omdlenia, bóle w klatce piersiowej, arytmia, dusznica bolesna, tachykardia

Niezbyt często: niedociśnienie ortostatyczne, kołatanie serca, zawał mięśnia sercowego lub zaburzenia krążenia mózgowego*, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego niedociśnienia u pacjentów wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4.)

Rzadko: objaw Raynauda

* częstość występowania była porównywalna do zdarzeń zaobserwowanych podczas badań klinicznych z zastosowaniem placebo i w aktywnych grupach kontrolnych

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: infiltracja płuc, zapalenie błony śluzowej nosa, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych/eozynofilowe zapalenie płuc

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności

Często: biegunka, bóle brzucha, zaburzenia smaku

Niezbyt często: niedrożność jelit, zapalenie trzustki, wymioty, niestrawność, zaparcia, brak łaknienia, dyskomfort żołądkowy, suchość w ustach, wrzód trawienny

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

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy jelit

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka, reakcje nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy: zgłaszano obrzęk twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) gardła (patrz punkt 4.4)

Niezbyt często: nadmierna potliwość, świąd, pokrzywka, łysienie

Rzadko: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa i Johnsona, złuszczone zapalenie skóry, toksyczna martwica naskórka, pęcherzyca, erytrodermia

Zgłoszono zespół objawów, który może obejmować niektóre lub wszystkie następujące objawy: gorączka, zapalenie błon surowiczych, zapalenie naczyń, bóle mięśni i zapalenie mięśni, bóle stawów i zapalenie stawów, obecność dodatnich przeciwciał przeciwjądrowych (ang. antinuclear antibodies, ANA), podwyższony wskaźnik sedymentacji erytrocytów, eozynofilia oraz leukocytoza. Może wystąpić wysypka, fotoalergia lub inne objawy dermatologiczne.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek, białkomocz

Rzadko: skąpomocz

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: zaburzenia erekcji

Rzadko: ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: astenia

Często: zmęczenie

Niezbyt często: kurcze mięśni, nagłe zaczerwienienie, szum w uszach, złe samopoczucie, gorączka

Badania diagnostyczne

Często: hiperkaliemia, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy

Niezbyt często: zwiększenie stężenia mocznika we krwi, hiponatremia

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

Lerkanidypina

Działaniami niepożądanymi najczęściej zgłaszanymi w badaniach klinicznych z grupą kontrolną były ból głowy, zawroty głowy, obrzęki obwodowe, tachykardia, kołatanie serca i nagłe zaczerwienienie. Każde z tych działań niepożądanych występowało u poniżej 1% pacjentów.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: reakcje nadwrażliwości

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: senność

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: ból głowy, zawroty głowy

Zaburzenia serca

Niezbyt często: tachykardia, kołatanie serca

Rzadko: dusznica bolesna

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: nagłe zaczerwienienie

Bardzo rzadko: omdlenia

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: bóle mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: wielomocz

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: obrzęk obwodowy

Rzadko: astenia, zmęczenie

W spontanicznych raportach z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu bardzo rzadko (< 1/10 000) zgłaszano następujące reakcje niepożądane: przerost dziąseł, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych w surowicy, niedociśnienie, nadmierna częstość oddawania moczu oraz ból w klatce piersiowej.

W rzadkich przypadkach niektóre leki z grupy pochodnych dihydropirydyny mogą powodować umiejscowiony ból w okolicy przedsercowej lub dusznicę bolesną. Bardzo rzadko u pacjentów z dusznicą bolesną może wzrosnąć częstość, czas trwania lub intensywność napadów. Mogą wystąpić odosobnione przypadki zawału mięśnia sercowego.

Nie stwierdzono działania niepożądanego lerkanidypiny 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 przy zastosowaniu enalaprylu i lerkanidypiny w dawkach od 100 mg do 1000 mg każda, 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 lerkanidypiny

Główne objawy przedawkowania zgłaszane dotychczas to znaczne niedociśnienie (rozpoczynające się około sześć godzin po połknięciu tabletek), równocześnie z 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 lerkanidypiny może powodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych oraz znaczne niedociśnienie i tachykardię odruchową.

Leczenie przedawkowania enalaprylu i lerkanidypiny, osobno

Zalecane leczenie przedawkowania enalaprylu obejmuje podawanie dożylnych wlewów roztworu soli fizjologicznej. Jeśli wystąpi niedociśnienie, pacjenta należy umieścić w pozycji przeciwwstrząsowej. Jeśli takie leczenie jest dostępne, należy rozważyć wlew angiotensyny II i (lub) dożylne podanie katecholamin. Jeżeli tabletki zażyto niedawno, należy podjąć środki zmierzające do wyeliminowania maleinianu enalaprylu (np. wymioty, płukanie żołądka, podanie środków absorbujących lub siarczanu sodu). Enalaprylat może zostać usunięty z krążenia układowego na drodze hemodializy (patrz punkt 4.4). Zastosowanie rozrzuśnika jest wskazane w przypadku odpornej na leczenie bradykardii. Należy stale kontrolować objawy podstawowych czynności życiowych, stężenia elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

W odniesieniu do lerkanidypiny, w przypadku ostrego niedociśnienia, bradykardii oraz utraty przytomności pomoc może wspomaganie układu krążenia, z wykorzystaniem dożylnej atropiny w celu zrównoważenia bradykardii. W związku z przedłużonym działaniem farmakologicznym lerkanidypiny, stan układu krążenia pacjentów, którzy przedawkowali lek należy monitorować przez co najmniej 24 godziny. Brak jest informacji na temat skuteczności dializy. Jako że lek jest wysoce lipofilny, prawdopodobieństwo, że stężenie w osoczu umożliwi określenie czasu trwania fazy ryzyka jest niewielkie. Dializa może się okazać nieskuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) oraz blokery kanałów wapniowych: enalapryl oraz lerkanidypina, kod ATC: C09BB02.

Lercaprel jest produktem leczniczym złożonym, zawierającym inhibitor konwertazy angiotensyny (enalapryl) oraz bloker kanałów wapniowych (lerkanidypinę), dwóch substancji czynnych o działaniu przeciwnadciśnieniowym i komplementarnych mechanizmach działania w celu wyrównania ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem samoistnym.

Enalapryl

Maleinian enalaprylu jest to sól maleinianowa enalaprylu, pochodna dwóch aminokwasów, L-alaniny oraz L-proliny. Enzym konwertaza angiotensyny (ACE) jest to dipeptydaza peptydylowa, która katalizuje przekształcenie angiotensyny I w substancję zwężającą naczynia, angiotensynę II. Po wchłonięciu enalapryl jest hydrolizowany do enalaprylatu, który hamuje ACE. Inhibicja ACE powoduje zmniejszenie aktywności angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zwiększenia aktywności reniny w osoczu (poprzez usunięcie negatywnej reakcji zwrotnej na uwalnianie reniny) oraz do zmniejszenia wydzielania aldosteronu.

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

Chociaż mechanizm, dzięki któremu enalapryl obniża ciśnienie krwi, przypisuje się głównie supresji układu renina-angiotensyna-aldosteron, enalapryl wykazuje działanie przeciwnadciśnieniowe nawet u pacjentów z niską aktywnością reniny.

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

Objawowe niedociśnienie ortostatyczne występuje rzadko. U niektórych pacjentów leczenie może potrwać kilka tygodni, zanim osiągnięte będzie optymalne wyrównanie ciśnienia. Nagłe przerwanie terapii z wykorzystaniem enalaprylu nie jest związane z gwałtownym wzrostem ciśnienia krwi.

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 krwi 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 spadkiem oporu tętnic obwodowych oraz ze wzrostem rzutu serca; częstość akcji serca uległa niewielkiej zmianie lub nie zaobserwowano żadnej zmiany. Po zastosowaniu enalaprylu wzrósł przepływ krwi przez nerki, podczas gdy wskaźnik filtracji kłębuszkowej pozostał bez zmian. Nie zaobserwowano objawów zatrzymywania sodu lub wody. W przypadku pacjentów z niskim wskaźnikiem filtracji przed rozpoczęciem leczenia ulegał on jednak podwyższeniu.

W wyniku krótkoterminowych badań klinicznych z udziałem pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy, cierpiących na choroby nerek zaobserwowano obniżenie albuminurii oraz wydalania IgG oraz wszystkich białek w moczu po zażyciu enalaprylu.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowonaczyniowego, 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 (ang. 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 sercowonaczyniowe 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 i hamuje przebiegowy przepływ wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek mięśni gładkich. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego opiera się na bezpośrednim efekcie rozluźnienia mięśni gładkich naczyń, a zatem na obniżeniu całkowitego oporu obwodowego. Pomimo krótkiego okresu półtrwania farmakokinetycznego w osoczu, lerkanidypina ma przedłużone działanie przeciwnadciśnieniowe ze względu na jej duży wskaźnik rozmieszczenia w błonach. 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

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

- Lercaprel 10 mg + 10 mg

W podstawowym badaniu klinicznym fazy III, z dodatkowym podawaniem drugiej substancji czynnej i przeprowadzonym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, w którym wzięło udział 342 pacjentów niereagujących na lerkanidypinę 10 mg (zdefiniowanych jako osoby z ciśnieniem rozkurczowym, ang. systemic diastolic blood pressure, SDBP, 95–114 oraz ciśnieniem skurczowym, ang. systemic systolic blood pressure, SSBP, 140–189 mm Hg), obniżenie SSBP, po 12 tygodniach tego badania, u pacjentów leczonych połączeniem 10 mg enalaprylu/10 mg lerkanidypiny było o 5,4 mm Hg większe niż u pacjentów leczonych samą lerkanidypiną 10 mg (-7,7 mm Hg wzgl. -2,3 mm Hg, $p < 0,001$). Również obniżenie SDBP było większe o 2,8 mm Hg u pacjentów w terapii łączonej w porównaniu do pacjentów w monoterapii (-7,1 mm Hg wzgl. -4,3 mm Hg, $p < 0,001$). Odsetek odpowiedzi był znacząco wyższy w przypadku leczenia łączonego niż w monoterapii: 41% wzgl. 24% ($p < 0,001$) w odniesieniu do SSBP i 35% wzgl. 24% ($p = 0,032$) w odniesieniu do SDBP. Znacznie wyższy odsetek pacjentów z zastosowanym leczeniem łączonym uzyskał normalizację SSBP (39% wzgl. 22%, $p < 0,001$) i SDBP (29% wzgl. 19%, $p = 0,023$) w porównaniu do pacjentów w monoterapii. W otwartym, długoterminowym badaniu uzupełniającym zwiększenie dawki do połączenia 20 mg enalaprylu/10 mg lerkanidypiny było dozwolone, gdy 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 podstawowym badaniu klinicznym fazy III, z dodatkowym podaniem drugiej substancji czynnej i przeprowadzonym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, w którym wzięło udział 327 pacjentów niereagujących na enalapryl 20 mg (zdefiniowanych jako osoby z ciśnieniem rozkurczowym, SDBP, 95–114 oraz ciśnieniem skurczowym, SSBP, 140–189 mm Hg), pacjenci w przypadku leczenia łączonego 20 mg enalaprylu/10 mg lerkanidypiny osiągnęli znacznie większe obniżenie minimalnego

SSBP w porównaniu do pacjentów w monoterapii (-9,8 wzgl. -6,7 mm Hg, $p=0,013$) i minimalnego SDBP (-9,2 wzgl. -7,5 mm Hg, $p=0,015$). Odsetek odpowiedzi nie był znacząco wyższy w przypadku leczenia łączonego niż w monoterapii (53% wzgl. 43%, $p=0,076$ dla SDBP i 41% wzgl. 33%, $p=0,116$ dla SSBP) i nieznacznie wyższy odsetek pacjentów z zastosowanym leczeniem łączonym uzyskał normalizację SDBP (48% wzgl. 37%, $p=0,055$) i SSBP (33% wzgl. 28%, $p=0,325$) w porównaniu do pacjentów w monoterapii.

- Lercaprel 20 mg + 20 mg

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym według schematu badania czynnikowego z grupą placebo oraz grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną, w którym udział wzięło 1039 pacjentów z umiarkowanym nadciśnieniem (zdefiniowanych jako osoby z ciśnieniem rozkurczowym w pomiarze w gabinecie lekarskim, SDBP, 100–109 mm Hg, ciśnieniem skurczowym, SSBP <180 mm Hg oraz z ciśnieniem rozkurczowym w pomiarze domowym, DBP ≥ 85 mm Hg) pacjenci w przypadku leczenia łączonego 20 mg enalaprylu/20 mg lerkandypiny osiągnęli znacznie większe obniżenie minimalnego SDBP w pomiarze w gabinecie lekarskim oraz w pomiarze domowym oraz SSBP, w porównaniu do placebo ($P<0,001$). Klinicznie znaczące różnice w zmianie SDBP w pomiarze w gabinecie lekarskim od wartości bazowych do minimalnych zaobserwowano w przypadku leczenia łączonego 20 mg enalaprylu/20 mg lerkandypiny (-15,2 mm Hg, $n=113$) w porównaniu do monoterapii enalaprylem 20 mg (-11,3 mm Hg, $P=0,004$, $n=113$) lub lerkandypiną 20 mg (-13,0 mm Hg, $P=0,092$, $n=113$). Podobnie klinicznie znaczące różnice w zmianie SSBP w pomiarze w gabinecie lekarskim od wartości bazowych do minimalnych zaobserwowano w przypadku leczenia łączonego 20 mg enalaprylu/20 mg lerkandypiny (-19,2 mm Hg) w porównaniu do monoterapii lerkandypiną 20 mg (-13,0 mm Hg, $P=0,002$) lub enalaprylem 20 mg (-15,3 mm Hg, $P=0,055$). Klinicznie znaczące różnice zaobserwowano również w SBP i DBP w pomiarze domowym. Znaczące podwyższenie odsetka odpowiedzi dla SDBP (75%) i SSBP (71%) zaobserwowano dla terapii złożonej 20 mg/20 mg w porównaniu z placebo ($P<0,001$) oraz obiema monoterapiami ($P<0,01$). U pacjentów leczonych terapią złożoną 20 mg/20 mg uzyskano wyższy odsetek normalizacji ciśnienia krwi (42%) w porównaniu z grupą placebo (22%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych w związku z równoczesnym stosowaniem enalaprylu i lerkandypiny.

Farmakokinetyka enalaprylu

Wchłanianie

Enalapryl po podaniu doustnym szybko się wchłania, a najwyższe jego stężenie w surowicy występuje w ciągu jednej godziny. Na podstawie ilości odzyskiwanej z moczu ustalono, że zakres absorpcji enalaprylu z doustnego maleinianu enalaprylu wynosi w przybliżeniu 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. Najwyższe stężenie enalaprylatu w serum występuje około 4 godzin po zażyciu doustnej dawki maleinianu enalaprylu. Efektywny okres półtrwania akumulacji 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 przejścia w enalaprylat, nie ma dowodów na znaczące zmiany metaboliczne dotyczące enalaprylu.

Eliminacja

Enalaprylat wydany 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

Ekspozycja na enalapryl oraz enalaprylat jest podwyższona 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 było w przybliżeniu dwukrotnie wyższe od tego, które obserwuje się u pacjentów z prawidłową czynnością nerek po podaniu 5 mg raz na dobę. W przypadku ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min), AUC wzrosło w przybliżeniu ośmiokrotnie. Efektywny okres półtrwania enalaprylatu po zastosowaniu wielokrotnych dawek maleinianu enalaprylu na tym poziomie niewydolności nerek jest przedłużony, a czas do osiągnięcia stanu równowagi ulega wydłużeniu (patrz punkt 4.2).

Enalaprylat można usunąć z krążenia układowego na drodze hemodializy (patrz punkt 4.4). Klirens dializy wynosi 62 ml/min.

Karmienie piersią

Po przyjęciu pojedynczej dawki 20 mg doustnie u pięciu kobiet po porodzie najwyższe 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. Najwyższe stężenie enalaprylatu wynosiło średnio 1,7 $\mu\text{g/l}$ (zakres od 1,2 do 2,3 $\mu\text{g/l}$); najwyższe stężenia występowały w różnych momentach w ciągu 24 godzin. Na podstawie danych dotyczących najwyższego stężenia w mleku, szacunkowe maksymalne spożycie leku przez niemowlę karmione wyłącznie piersią wynosiłoby około 0,16% dawki dostosowanej do masy ciała matki. U kobiety, która przyjmowała doustnie enalapryl 10 mg na dobę przez 11 miesięcy najwyższe stężenie enalaprylu w mleku wyniosło 2 $\mu\text{g/l}$ w 4 godziny po przyjęciu dawki, a najwyższe stężenie enalaprylatu w wysokości 0,75 $\mu\text{g/l}$ wystąpiło około 9 godzin po przyjęciu dawki. Całkowita ilość enalaprylu oraz enalaprylatu zmierzona w mleku podczas 24 godzin wyniosła odpowiednio 1,44 $\mu\text{g/l}$ oraz 0,63 $\mu\text{g/l}$ mleka. Stężenia enalaprylatu w mleku były nie do wykrycia ($< 0,2$ $\mu\text{g/l}$) w 4 godziny po podaniu pojedynczej dawki enalaprylu 5 mg 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 najwyższe stężenie w osoczu osiągane jest po około 1,5 do 3 godzin.

Dwa enancjomery lerkanidypiny wykazują podobny profil stężenia w osoczu: czas do osiągnięcia najwyższego stężenia w osoczu jest taki sam, a najwyższe stężenie w osoczu oraz AUC są średnio 1,2 razy wyższe dla (S)-enancjomeru. Okres połowicznej eliminacji w przypadku obu enancjomerów jest zasadniczo taki sam. Nie zaobserwowano interkonwersji obu enancjomerów *in vivo*.

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

Biodostępność lerkanidypiny po podaniu doustnym wzrasta 4-krotnie, gdy 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%. Jako że stężenia białek osocza u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby są obniżone, frakcja wolna leku może być wyższa.

Metabolizm

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

W eksperymentach *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 wyższym niż najwyższe stężenie w osoczu osiągnięte po zażyciu dawki 20 mg. Ponadto, badania nad interakcją u ludzi wykazały, że lerkanidypina nie wpływa na zmianę stężenia midazolamu (typowego substratu CYP3A4) w osoczu lub metoprololu (typowego substratu CYP2D6). Zatem w dawkach terapeutycznych lerkanidypina nie powinna hamować metabolizmu leków przebiegającego z udziałem CYP3A4 lub CYP2D6.

Eliminacja

Eliminacja następuje głównie przez metabolizm. Wyznaczono średni połowiczny okres eliminacji od 8 do 10 godzin, a ze względu na znaczny stopień wiązania z błonami lipidowymi, działanie terapeutyczne trwa przez 24 godziny. Nie wykazano akumulacji leku w wyniku wielokrotnego podania.

Liniowość lub nieliniowość

Stężenie lerkanidypiny w osoczu po podaniu doustnym nie jest wprost proporcjonalne do dawki (kinetyka nieliniarna). Po 10, 20 lub 40 mg stosunek najwyższych stężeń w osoczu wynosił 1:3:8, a stosunek AUC 1:4:18, co sugeruje progresywne nasycenie podczas pierwszego przejścia. W związku z powyższym dostępność wzrasta proporcjonalnie do zwiększenia dawki.

Inne szczególne grupy pacjentów

Wykazano, że właściwości farmakokinetyczne lerkanidypiny u pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek jest podobne do tego, jakie obserwuje się w przypadku ogólnej populacji. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub dializowanych wykazano wyższe stężenia leku (około 70%). U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby biodostępność ustrojowa lerkanidypiny jest prawdopodobnie podwyższona, ponieważ lek ten jest normalnie w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Połączenie 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. Połączenie 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, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

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 przechodzi przez łożysko i jest wydalany w mleku. Inhibitory ACE, jako klasa, 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 spadkiem

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, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

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

Leczenie z zastosowaniem lerkanidypiny nie wpływało na płodność ani ogólną reprodukcję u szczurów, jednak w dużych dawkach lek wywoływał straty przed- i poimplantacyjne oraz opóźnienia 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 dystocję.

Dystrybucja lerkanidypiny i (lub) jej metabolitów u ciężarnych zwierząt, a także ich wydalanie z mlekiem nie zostały zbadane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

laktoza jednowodna
celuloza mikrokryształiczna
karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
powidon (K 30)
sodu wodorowęglan
magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

hypromeloza 5 cP
tytanu dwutlenek (E 171)
makrogol 6000
żelaza tlenek żółty (E 172)
talk
żelaza tlenek czerwony (E 172).

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 22077

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 września 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07/2015