

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lercaprel 20 mg/20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg enalaprilijevega maleata (kar ustreza 15,29 mg enalaprila) in 20 mg lerkanidipinijevega klorida (kar ustreza 18,88 mg lerkanidipina).

Pomožna snov z znanim učinkom:

ena tableta vsebuje 204 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Oranžne, okrogle, bikonveksne tablete velikosti 12 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije kot nadomestno zdravljenje pri odraslih bolnikih, pri katerih je krvni tlak ustrezno nadzorovan z 20 mg enalaprila in 20 mg lerkanidipina, in sicer ob sočasnem jemanju dveh posameznih tablet.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena tableta dnevno vsaj 15 minut pred obrokom.

Starejši:

Odmerek je odvisen od delovanja bolnikovih ledvic (glejte "*Bolniki z ledvično okvaro*").

Ledvična okvara:

Zdravilo Lercaprel je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali pri bolnikih, ki so na hemodializi (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Pri uvedbi zdravljenja pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic je potrebna posebna previdnost.

Jetrna okvara:

Zdravilo Lercaprel je kontraindicirano pri hudi okvari jeter. Pri uvedbi zdravljenja pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je potrebna posebna previdnost.

Pediatrična populacija:

Smotrne uporabe zdravila Lercaprel pri pediatrični populaciji z indikacijo hipertenzije ni.

Način uporabe

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila:

- zdravilo se praviloma jemlje zjutraj, vsaj 15 minut pred zajtrkom;
- zdravilo se ne sme jemati skupaj s sokom grenivk (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na kateri koli zaviralce angiotenzinske konvertaze ali dihidropiridinski zaviralec kalcijevih kanalčkov ali na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- angioedem v anamnezi, povezan z zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze;
- dedni ali idiopatični angioedem;
- drugo in tretje tromesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6);
- oviranje izteka iz levega prekata, vključno z zožitvijo aorte;
- nezdravljeno kongestivno srčno popuščanje;
- nestabilna angina pectoris ali nedavni (največ pred 1 mesecem) miokardni infarkt;
- huda okvara jeter;
- huda okvara ledvic (GFR < 30 ml/min), vključno z bolniki, ki se zdravijo z dializo;
- sočasno jemanjes/z:
 - močnimi zaviralci encima CYP3A4 (glejte poglavje 4.5),
 - ciklosporinom (glejte poglavje 4.5),
 - grenivko ali sokom grenivk (glejte poglavje 4.5),
- Sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Enalapril se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasna uporaba zdravila Lercaprel in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Simptomatska hipotenzija

Pri nezapletenih hipertenzivnih bolnikih je simptomatska hipotenzija redka. Bolj verjetno je, da se bo simptomatska hipotenzija pojavila pri hipertenzivnih bolnikih, ki jemljejo enalapril, če so hipovolemični, npr. zaradi diuretičnega zdravljenja, dietnih omejitev soli, dialize, diareje ali bruhanja (glejte poglavje 4.5). Opažali so jo pri bolnikih s srčnim popuščanjem s sočasno ledvično insuficienco ali brez nje.

Bolj verjetno je, da se bo pojavila pri bolnikih z napredovalo obliko popuščanja srca, na kar kaže uporaba visokih odmerkov diuretikov Henlejeve zanke hiponatriemija ali okvarjeno delovanje ledvic. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje uvesti pod zdravniškim nadzorom, bolnike pa je treba ob vsaki prilagoditvi odmerka enalapril in/ali diuretika skrbno nadzirati. Podobna previdnost je potrebna pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali možgansko-žilnimi boleznimi, pri katerih bi lahko preveliko znižanje krvnega tlaka povzročilo miokardni infarkt ali cerebrovaskularni insult.

Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeč položaj in mu, če je potrebno, dati intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Prehoden hipotenzivni odziv ni kontraindikacija za nadaljnje odmerjanje, ki običajno poteka brez težav, potem ko se krvni tlak poveča po povečanju volumna.

Pri nekaterih bolnikih s srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, lahko enalapril dodatno zniža sistemski krvni tlak. Učinek je pričakovan in običajno ni razlog za prekinitev zdravljenja. Če hipotenzija postane simptomatska, je lahko potrebno zmanjšanje odmerka in/ali prekinitev zdravljenja z diuretikom in/ali enalaprilom.

Sindrom bolnega sinusa

Lerkanidipin je treba pri bolnikih s sindromom bolnega sinusa (brez srčnega spodbujevalnika) uporabljati previdno.

Disfunkcija levega prekata

Čeprav študije, pri katerih so nadzirali hemodinamiko, niso pokazale okvare delovanja prekata, je pri zdravljenju bolnikov z disfunkcijo levega prekata potrebna previdnost.

Ishemična bolezen srca

Obstaja možnost, da je uporaba nekaterih kratko delujočih dihidropiridinov povezana s povečanim srčno-žilnim tveganjem pri bolnikih z ishemično boleznijo srca. Čeprav ima lerkanidipin dolgotrajno delovanje, je pri teh bolnikih potrebna previdnost.

V redkih primerih lahko nekateri dihidropiridini vodijo v bolečine prekordija ali angino pektoris. Zelo redko se lahko pri bolnikih z obstoječo angino pektoris pojavi povečana frekvenca, trajanje ali resnost teh napadov. V posameznih primerih lahko pride do miokardnega infarkta (glejte poglavje 4.8).

Uporaba pri ledvični okvari

Pri uvedbi zdravljenja z enalaprilom pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic je potrebna previdnost. Rutinsko spremljanje serumskih ravni kalija in kreatinina je del običajne medicinske prakse pri tovrstnih bolnikih.

Poročali so o odpovedi ledvic, povezani z uporabo enalapila, še zlasti pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem ali z osnovno ledvično boleznijo, vključno z zožitvijo ledvične arterije. S hitro postavitvijo diagnoze in pravilnim zdravljenjem je ledvična odpoved zaradi enalapila običajno popravljiva.

Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez očitne obstoječe ledvične bolezni so se povečale vrednosti sečnine v krvi in kreatinina, ko so enalapril jemali sočasno z diuretikom. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka enalapila in/ali prekinitve uporabe diuretika. V teh primerih je treba razmisliti o morebitni zoženosti ledvične arterije (glejte poglavje 4.4, Renovaskularna hipertenzija).

Renovaskularna hipertenzija

Bolniki z zoženjem obeh ledvičnih arterij ali zoženjem arterije edine delujoče ledvice so še zlasti izpostavljeni tveganju za pojav hipotenzije ali ledvične odpovedi, če se zdravijo z zaviralci angiotenzinske -konvertaze. Upadanje ledvične funkcije se lahko pojavi ob zgolj blagih spremembah serumskih ravni kreatinina. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje začeti pod skrbnim zdravniškim nadzorom z nizkimi odmerki in previdnim titriranjem. Delovanje ledvic je treba skrbno nadzirati.

Presaditev ledvice

Z uporabo lerkanidipina ali enalapila pri bolnikih, pri katerih je bila pred kratkim opravljena presaditev ledvice, ni izkušenj. Zato zdravljenje teh bolnikov z zdravilom Lercaprel ni priporočljivo.

Odpoved jeter

Učinek lerkanidipina na zniževanje krvnega tlaka pri bolnikih z jetrno disfunkcijo se lahko okrepi.

V redkih primerih so bili zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) povezani s sindromom, ki se je začel s holestatično zlatenico ali hepatitisom in napredoval v fulminantno jetrno nekrozo ter včasih smrt. Mehanizma tega sindroma ne poznamo. Če se pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce ACE, pojavi zlatenica ali izrazito povečanje vrednosti jetrnih encimov, jim je treba ukiniti zdravljenje z zaviralci ACE in jih ustrezno zdravniško spremljati.

Peritonealna dializa

Uporaba lerkanidipina je bila pri bolnikih, ki se zdravijo s peritonealno dializo, povezana s pojavom motnosti peritonealne dializne raztopine. Vzrok za kalnost raztopine je povečana koncentracija trigliceridov v peritonealni dializni raztopini. Mehanizem nastanka tega pojava je še neznan, motnost pa večinoma kmalu po prenehanju uporabe lerkanidipina izgine. Ker se motna peritonealna dializna raztopina lahko napačno razlaga kot peritonitis, kar vodi v nepotrebno hospitalizacijo in empirično dajanje antibiotikov, je zavedanje o možnosti nastanka tega pojava zelo pomembno.

Nevtropenija/agranulocitoza

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji, agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo in brez drugih oteževalnih dejavnikov se nevtropenija pojavlja le redko. Izjemna previdnost se zahteva pri predpisovanju enalapril bolnikom s kolagensko žilno boleznijo, imunosupresivnim zdravljenjem, ali če jemljejo alopurinol ali prokainamid, ali imajo kombinacijo naštetih oteževalnih dejavnikov, zlasti ob že obstoječi okvari ledvične funkcije. Pri nekaterih od teh bolnikov so se razvile hude okužbe, ki se v nekaterih primerih niso odzvale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če se enalapril uporablja pri teh bolnikih, se priporoča periodično spremljanje števila belih krvnih celic, bolnikom pa je treba svetovati, naj zdravnika obvestijo o vsakršnih znakih okužbe.

Preobčutljivost/angionevrotični edem

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, vključno z enalaprilom, so poročali o angionevrotičnem edemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali larinksa. Pojavi se lahko kadar koli med zdravljenjem. V takih primerih je treba zdravljenje z enalaprilom takoj ukiniti. Bolnika je treba skrbno nadzirati in zagotoviti, da so simptomi povsem izginili pred odpustom iz bolnišnice. Celo v primerih, ko je otekline omejena na jezik, brez dihalne stiske, se lahko zahteva podaljšano spremljanje bolnikov, kajti zdravljenje z antihistaminiki in kortikosteroidi je lahko nezadostno.

Zelo redko so poročali o smrtnih izidih zaradi angioedema ob sočasnem edemu grla ali jezika. Pri bolnikih, pri katerih so prizadeti jezik, glotis ali larinks, grozi zapora dihalnih poti, še zlasti pri tistih z operacijo dihalnih poti v anamnezi.

Kadar zajame jezik, glotis ali grlo in grozi zapora dihalnih poti, je treba nemudoma uvesti ustrezno zdravljenje, ki obsega podkožno dajanje raztopine epinefrina v razmerju 1 : 1000 (0,3 ml do 0,5 ml) in/ali ukrepe za zagotavljanje prehodnosti dihalnih poti.

V primerjavi z bolniki drugih ras so pri bolnikih črne rase, ki so prejeli zaviralce ACE, poročali o višji pojavnosti angioedema.

Bolnike z angioedemom v anamnezi, ki ni bil povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE, lahko spremlja povečano tveganje za angioedem ob jemanju zaviralcev ACE (Glejte poglavje 4.3.).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem. Zdravljenja s kombinacijo sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku enalapril. Zdravljenja z enalaprilom se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR - mammalian Target of Rapamycin) (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) ali vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (npr. otekanja dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemale zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) ali vildagliptina potrebna previdnost.

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo zaradi strupa žuželke

Pri bolnikih, ki med desenzibilizacijo s strupom kožokrilcev prejemajo zaviralce ACE, redko nastopijo smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije. Tem reakcijam so se izognili z začasno prekinitvijo zdravljenja z zaviralci ACE pred posamezno desenzibilizacijo.

Anafilaktoidne reakcije med aferezo LDL

Pri bolnikih, ki med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstransulfatom prejemajo zaviralce ACE, redko nastopijo smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije. Tem reakcijam so se izognili z začasno prekinitvijo zdravljenja z zaviralci ACE pred posamezno aferezo.

Hipoglikemija

Pri sladkornih bolnikih, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetiki ali inzulinom, je treba ob uvajanju zaviralcev ACE skrbno nadzirati glukozo v krvi zaradi nevarnosti hipoglikemije, še zlasti v prvem mesecu kombinirane uporabe (Glejte poglavje 4.5.).

Kašelj

Ob jemanju zaviralcev ACE so poročali o kašlju. Značilno je, da je ta kašelj neproduktiven, trdovraten in izgine po prekinitvi zdravljenja. Kašelj, ki nastane zaradi uporabe zaviralcev ACE, je treba obravnavati tudi kot del diferencialne diagnoze kašlja.

Kirurški poseg/anestezija

Pri bolnikih, ki prestajajo večji kirurški poseg ali so prejeli anestezijo s hipotenzivnimi zdravili, enalapril zavira tvorjenje angiotenzina II, ki bi sicer nastajal zaradi kompenzacijskega izločanja renina. Če se pojavi hipotenzija, ki jo najverjetneje povzroči opisani mehanizem, jo je mogoče odpraviti s povečevanjem volumna plazme.

Serumski kalij

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znaten. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in/ali pri bolnikih, ki jemljejo prehranska dopolnila s kalijem (vključno z nadomestki soli), diuretike, ki varčujejo s kalijem, trimetoprim ali kotrimoksazol, poznan tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol, in zlasti antagoniste aldosterona ali antagoniste angiotenzinskih receptorjev, pa se lahko pojavi hiperkaliemija. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagoniste angiotenzinskih receptorjev uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5)

Litij

Kombinacija litija in enalapriila na splošno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Induktorji encima CYP3A4

Induktorji encima CYP3A4, kot so antikonvulzivi (npr. fenitoin, karbamazepin) in rifampicin, lahko znižajo ravni lerkandipina v plazmi in povzročijo manjšo učinkovitost lerkandipina od pričakovane (glejte poglavje 4.5).

Etnične razlike

Kot velja za preostale zaviralce ACE, enalapril očitno manj učinkovito znižuje krvni tlak pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras, verjetno zato, ker so plazemske ravni renina pri populaciji bolnikov črne rase s hipertenzijo pogosto nižje.

Nosečnost

Jemanje zdravila Lercaprel med nosečnostjo ni priporočljivo.

Zdravljenje z zaviralci ACE, kot je enalapril, se ne sme uvesti med nosečnostjo, razen kadar se nadaljevanje zdravljenja z zaviralci ACE oceni kot bistvenega pomena. Bolnice, ki nameravajo zanositi, morajo zdravilo zamenjati z alternativnim zdravilom proti hipertenziji, ki ima dokazan varnostni profil za uporabo med nosečnostjo. Ko je nosečnost potrjena, je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in po potrebi uvesti drugačno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Uporaba lerkandipina prav tako ni priporočljiva med nosečnostjo ali pri ženskah, ki načrtujejo zanositev (glejte poglavje 4.6)

Dojenje

Uporaba zdravila Lercaprel med dojenjem ni priporočljiva (glejte poglavje 4.6).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost tega zdravila pri otrocih nista bili dokazani.

Alkohol

Uživanju alkohola se je treba izogibati, saj lahko okrepi učinek vazodilatatorjev, ki znižujejo krvni tlak (glejte poglavje 4.5).

Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na eno tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek zniževanja krvnega tlaka zdravila Lercaprel se lahko okrepi z drugimi zdravili, ki znižujejo krvni tlak, kot so diuretiki, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa in druga zdravila.

Opazili so tudi v nadaljevanju opisano medsebojno delovanje z eno ali več sestavinami kombiniranega zdravila.

Enalaprilijev maleat

Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) ali vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij

Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s cilazaprilom, lahko pojavi hiperkaliemija. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko povzročijo znatno povečanje kalija v serumu. Pri sočasni uporabi cilazaprila z drugimi zdravili, ki povečajo kalij v serumu, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), je potrebna previdnost, saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, podobno kot amilorid. Zato kombinacija enalaprila z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu.

Ciklosporin

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s ciklosporinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Heparin

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s heparinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Diuretiki (tiazidi ali diuretiki Henlejeve zanke)

Predhodno zdravljenje z velikimi odmerki diuretika lahko povzroči hipovolemičnost in tveganje za pojav hipotenzije ob uvedbi zdravljenja z enalaprilom (glejte poglavje 4.4). Hipotenzivne učinke je mogoče zmanjšati z ukinitvijo diuretika, s povečanjem vnosa tekočin ali vnosa soli ali z uvedbo zdravljenja z majhnim odmerkom enalaprila.

Drugi antihipertenzivi

Sočasna uporaba teh snovi lahko poveča hipotenzivne učinke enalaprila. Sočasna uporaba z nitroglicerinom in preostalimi nitrati ali vazodilatatorji lahko dodatno zniža krvni tlak.

Litij

Med sočasno uporabo litija in zaviralcev ACE so opazili reverzibilno povečanje ravni litija v serumu in toksičnost. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov lahko dodatno poveča ravni litija in stopnjuje tveganje za toksične učinke litija ob zaviralcih ACE. Uporaba enalaprila ob litiju ni priporočljiva, če pa je ta kombinacija vendarle potrebna, morate pozorno spremljati raven litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki/narkotiki

Sočasna uporaba določenih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov z zaviralci ACE lahko povzroči nadaljnje zniževanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno s specifičnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (COX-2)

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno s specifičnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (zaviralci COX-2), lahko zmanjšajo učinek diuretikov in drugih antihipertenzivnih zdravil. Zato se lahko učinek antagonistov receptorjev angiotenzina II ali zaviralcev ACE na zniževanje krvnega tlaka oslabi z zdravili NSAID, vključno s specifičnimi zaviralci COX-2.

Sočasno jemanje zdravil NSAID (vključno z zaviralci COX-2) in antagonistov receptorjev angiotenzina II ali zaviralcev ACE ima dodatni učinek na povečanje vrednosti kalija v serumu in lahko povzroči poslabšanje ledvične funkcije. Ti učinki so običajno reverzibilni. Redko se pojavi akutna odpoved ledvic, še zlasti pri bolnikih z oslABLJENO ledvično funkcijo (npr. starostniki ali bolniki, ki so hipovolemični, vključno s tistimi, ki se zdravijo z diuretiki). Zato je treba te kombinacije pri bolnikih z oslABLJENO ledvično funkcijo uporabljati previdno. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani, na začetku sočasnega zdravljenja in v rednih razmikih med njim pa je treba pretehtati tudi možnost spremljanja ledvične funkcije.

Zlato

O reakcijah, podobnih tistim ob uporabi nitritov (med simptome spadajo zardevanje obraza, navzea, bruhanje in hipotenzija), so redko poročali pri bolnikih, ki se zdravijo s pripravki zlata za injiciranje (natrijev avrotiomalat) in sočasno z zaviralci ACE, vključno z enalaprilom.

Simpatikomimetiki

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE.

Antidiabetiki

Epidemiološke študije so pokazale, da lahko sočasna uporaba zaviralcev ACE in antidiabetikov (insulinov, peroralnih hipoglikemikov) okrepi učinek zmanjševanja koncentracije glukoze v krvi in povzroči tveganje za hipoglikemijo. Ta pojav je verjetnejši v prvih tednih kombiniranega zdravljenja in pri bolnikih z ledvično okvaro. (Glejte poglavji 4.4 in 4.8.)

Alkohol

Alkohol okrepi hipotenzivni učinek z zaviralci ACE.

Acetilsalicilna kislina, trombolitiki in antagonisti adrenergičnih receptorjev beta

Dajanje enalapрила skupaj z acetilsalicilno kislino (v odmerkih, primernih za srčnožilno profilakso), trombolitiki in antagonisti adrenergičnih receptorjev beta ne povzročata težav.

Lerkanidipin

Sočasna uporaba je kontraindicirana

Zaviralci encima CYP3A4

Znano je, da se lerkanidipin presnavlja preko encima CYP3A4, zato lahko sočasna uporaba zaviralcev in induktorjev encima CYP3A4 vpliva na presnovo in izločanje lerkanidipina. Študija medsebojnega delovanja s ketokonazolom, ki je močan zaviralec CYP3A4, je pokazala izrazito povečanje koncentracije lerkanidipina v plazmi (15-kratno povečanje površine pod krivuljo plazemske koncentracije v času (AUC) in 8-kratno povečanje vrednosti C_{max} evtomera S-lerkanidipina).

Sočasnemu predpisovanju lerkanidipina in močnih zaviralcev encima CYP3A4 (npr. ketokonazola, itakonazola, ritonavira, eritromicina, troleandomicina, klaritromicina) se je treba izogibati (glejte poglavje 4.3).

Ciklosporin

Po sočasnem jemanju so opazili povišane ravni lerkanidipina in ciklosporina v plazmi. Študija pri zdravih mladih prostovoljcih je pokazala, da v primeru, ko je bil ciklosporin odmerjen 3 ure po zaužitju lerkanidipina, ni prišlo do sprememb ravni lerkanidipina v plazmi, vendar se je

AUC ciklosporina povišala za 27 %. Hkratno dajanje lerkaniidipina in ciklosporina je povzročilo 3-kratno povečanje koncentracij lerkaniidipina v plazmi in 21-odstotno povečanje AUC ciklosporina.

Ciklosporin se ne sme dajati skupaj z lerkaniidipinom (glejte poglavje 4.3).

Grenivke ali sok grenivk

Kot pri drugih dihidropiridinih lahko uživanje grenivke ali soka grenivk zavre presnovo lerkaniidipina, kar poveča sistemsko razpoložljivost lerkaniidipina in okrepi hipotenzivni učinek. Lerkaniidipin se ne sme zaužiti skupaj z grenivko ali sokom grenivk (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Induktorji encima CYP3A4

Pri sočasni uporabi lerkaniidipina z induktorji encima CYP3A4, kot so antikonvulzivi (npr. fenitoin, fenobarbital, karbamazepin) in rifampicin, je potrebna previdnost, saj se lahko antihipertenzivni učinek lerkaniidipina zmanjša. Zato je treba krvni tlak preverjati še pogosteje kot običajno (glejte poglavje 4.4).

Alkohol

Uživanju alkohola se je treba izogibati, saj lahko okrepi učinek vazodilatatornih zdravil, ki znižujejo krvni tlak (glejte poglavje 4.4).

Previdnostni ukrepi vključno s prilagoditvijo odmerka

Substrati encima CYP3A4

Pri hkratnem predpisovanju lerkaniidipina in drugih substratov encima CYP3A4, kot so terfenadin, astemizol, antiaritmiki III. razreda, npr. amiodaron, kinidin in sotalol, je potrebna previdnost.

Midazolam

Pri starejših prostovoljcih je sočasno jemanje 20 mg peroralnega midazolama povečalo absorpcijo lerkaniidipina (za približno 40 %) in zmanjšalo hitrost njegove absorpcije (t_{max} se je podaljšal z 1,75 na 3 ure). Sprememb v koncentraciji midazolama ni bilo.

Metoprolol

Pri sočasnem dajanju lerkaniidipina z metoprololom, zaviralcem beta, ki se pretežno presnavlja v jetrih, se biološka uporabnost metoprolola ni spremenila, medtem ko se biološka uporabnost lerkaniidipina zmanjša za 50 %. Ta učinek morda nastane zaradi zmanjšane pretoka krvi v jetrih, ki ga povzročijo zaviralci beta, zato se lahko pojavi tudi pri uporabi drugih zdravil iz te skupine. Lerkaniidipin se sočasno lahko varno uporabi z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, vendar pa bo morda potrebna prilagoditev odmerka.

Digoksin

Sočasna uporaba 20 mg lerkaniidipina pri bolnikih, ki se kronično zdravijo z β -metildigoksinom, ni pokazala znakov farmakokinetičnega vzajemnega delovanja. Opazili se sicer povprečno povečanje C_{max} digoksina za 33 %, pri čemer se vrednost AUC in ledvični očistek nista bistveno spremenila. Bolnike, ki se hkrati zdravijo z digoksinom, je treba skrbno nadzirati v povezavi s pojavom kliničnih znakov toksičnosti digoksina.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Fluoksetin

Študija medsebojnega delovanja s fluoksetinom (zaviralcem encimov CYP2D6 in CYP3A4), ki so jo izvedli pri prostovoljcih, starih 65 ± 7 let (povprečje \pm SD), ni pokazala klinično pomembnih sprememb v farmakokinetiki lerkaniidipina.

Cimetidin

Sočasno dajanje 800 mg cimetidina dnevno ne povzroča bistvenih sprememb ravni lerkandipina v plazmi, vendar je pri višjih odmerkih potrebna previdnost, saj se lahko poveča biološka uporabnost lerkandipina in s tem hipotenzivni učinek.

Simvastatin

Pri ponavljajočem se sočasnem odmerjanju 20 mg lerkandipina in 40 mg simvastatina se AUC lerkandipina ni bistveno spremenil, medtem ko se je AUC simvastatina povečal za 56 % in AUC njegovega glavnega aktivnega presnovka, β -hidroksi kisline, za 28 %. Verjetnost klinične pomembnosti teh sprememb je majhna. Pri dajanju lerkandipina zjutraj in simvastatina zvečer, kot je za to zdravilo indicirano, ni pričakovati medsebojnega delovanja.

Varfarin

Sočasno dajanje 20 mg lerkandipina zdravim prostovoljcem na tešče ni spremenilo farmakokinetike varfarina.

Diuretiki in zaviralci ACE

Sočasna uporaba lerkandipina z diuretiki in zaviralci ACE je bila varna.

Druga zdravila z delovanjem na krvni tlak

Kot pri drugih zdravilih za zdravljenje povišanega krvnega tlaka je večji hipotenzivni učinek moč opaziti, kadar se lerkandipin daje skupaj z drugimi zdravili, ki vplivajo na krvni tlak, kot so zaviralci receptorjev alfa za zdravljenje urinarnih simptomov, triciklični antidepresivi, nevroleptiki. Nasprotno je zmanjšan hipotenzivni učinek moč opaziti ob sočasni uporabi kortikosteroidnih zdravil.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za enalapril

Uporaba zaviralcev ACE (enalapril) se v prvem trimesečju nosečnosti ne priporoča (glejte poglavje 4.4). Uporaba zaviralcev ACE (enalapril) je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni mogoče izključiti. Bolnice, ki nameravajo zanositi, morajo zdravilo zamenjati z drugimi zdravili proti hipertenziji, ki ima dokazan varnostni profil za uporabo med nosečnostjo, razen če je nadaljnje zdravljenje z zaviralcem -ACE nujno. Ko je nosečnost potrjena, je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in po potrebi uvesti drugačno zdravljenje.

Znano je, da lahko izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju pri človeku povzroči fetotoksične učinke (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčkih (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija). (Glejte poglavje 5.3.) Pri materi je prišlo do oligohidramnija, ki domnevno kaže na zmanjšano ledvično funkcijo ploda in ki lahko povzroči kontrakturo okončin, kraniofacialne deformacije in hipoplazijo pljuč. Če od drugega trimesečja nosečnosti naprej pride do izpostavljenosti zaviralcu ACE, je priporočljivo z ultrazvokom preveriti delovanje ledvic in lobanje. Pri dojenčkih, katerih matere so jemale zaviralce ACE, je treba skrbno spremljati morebitni pojav hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Za lerkamidipin

Podatkov o uporabi lerkamidipina pri nosečnicah ni. Študije na živalih niso pokazale teratogenih učinkov (glejte poglavje 5.3), vendar so jih opazili z drugimi spojinami dihidropiridina.

Uporaba lerkamidipina pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Za kombinacijo enalapрила in lerkamidipina

Podatkov o uporabi enalapriljevega maleata/lerkamidipinijevega hidroklorida pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študij na živalih o vplivu na sposobnost razmnoževanja ni dovolj (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Lercaprel ni dovoljeno uporabiti v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti. V prvem trimesečju nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi zdravilo ni priporočljivo, če se ne uporablja kontracepcija.

Dojenje

Za enalapril

Omejeni podatki o farmakokinetiki dokazujejo zelo nizke koncentracije v materinem mleku (glejte poglavje 5.2). Čeprav kaže, da so te koncentracije klinično nepomembne, se uporaba enalapрила med dojenjem ne priporoča pri mamah nedonošenčkov in otrok starih nekaj tednov, saj obstaja hipotetično tveganje kardiovaskularnih in ledvičnih učinkov ter ni dovolj kliničnih izkušenj. V primeru starejših otrok je treba o uporabi enalapрила pri doječih materah razmisliti, če je zdravljenje za mater potrebno, pri otroku pa opazovati pojav morebitnih neželenih učinkov.

Za lerkamidipin

Ni znano, ali se pri ljudeh lerkamidipin/njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za novorojenčke/otroke ni mogoče izključiti. Lerkamidipin se v času dojenja ne sme uporabljati.

Za kombinacijo enalapрила in lerkamidipina

Posledično se zdravilo Lercaprel med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Kliničnih podatkov o uporabi lerkamidipina ni. Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zaviralci kanalčkov, so poročali o popravljivih biokemijskih spremembah v glavah spermatozoidov, kar lahko škodljivo vpliva na oploditev. V primerih, kjer je večkratna oploditev *in vitro* neuspešna in kjer za to ni druge razlage, je treba pomisliti tudi na možnost, da so vzrok za to zaviralci kalcijevih kanalčkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev

Zdravilo Lercaprel ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa je potrebna previdnost, saj se lahko pojavijo omotica, astenija, utrujenost in v redkih primerih zaspanost (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila Lercaprel je bila ovrednotena v petih dvojno slepih, kontroliranih kliničnih študijah in v dveh dolgoročnih odprtih kasnejših fazah. Skupno je 1141 bolnikov prejelo zdravilo Lercaprel v odmerkih 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg in 20 mg/20 mg. Neželeni učinki,

ki so jih opazili pri kombiniranem zdravljenju, so podobni tistim, ki so jih opazili že pri samostojni uporabi ene ali druge sestavine. Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali med zdravljenjem z zdravilom Lercaprel, so kašelj (4,03 %), omotica (1,67 %) in glavobol (1,67 %).

Tabelarični seznam neželenih učinkov

V spodnji tabeli so neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah z zdravilom Lercaprel 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg in 20 mg/20 mg in za katere obstaja razumna vzročna povezava, razvrščeni glede na organske sisteme MedDRA in pogostnost: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Občasni:	trombocitopenija
Redki:	zmanjšanje hemoglobina
Bolezni imunskega sistema	
Redki:	preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	
Občasni:	hiperkaliemija
Psihiatrične motnje	
Občasni:	tesnoba
Bolezni živčevja	
Pogosti:	omotica, glavobol
Občasni:	posturalna omotica
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Občasni:	vertigo
Redki:	tinitus
Srčne bolezni	
Občasni:	tahikardija, palpitacije
Žilne bolezni	
Občasni:	rdečica, hipotenzija
Redki:	cirkulatorni kolaps
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Pogosti:	kašelj
Redki:	suho grlo, bolečine v ustih in žrelu
Bolezni prebavil	
Občasni:	bolečine v trebuhu, zaprtje, navzea
Redki:	dispepsija, edem ustnic, spremembe na jeziku, driska, suha usta, gingivitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Občasni:	porast ALT, porast AST
Bolezni kože in podkožja	
Občasni:	eritem
Redki:	angioedem, otekanje obraza, dermatitis, izpuščaji, urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Občasni:	artralgiya
Bolezni sečil	
Občasni:	polakisurija
Redki:	nokturija, poliurija
Motnje reprodukcije in dojk	
Redki:	erektilna disfunkcija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Občasni:	astenija, utrujenost, občutek vročine, periferni edemi

Neželeni učinki, ki se pojavijo le pri enem bolniku, se obravnavajo kot redki.

Opis izbranih neželenih učinkov

Incidenca izbranih navedenih neželenih učinkov, ki jih pogosto opažajo pri samostojnem zdravljenju z enalaprilom in lerkandipinom, je prikazana v spodnji tabeli, kot so poročali v dvojnjo slepi, randomizirani, faktorski klinični študiji:

	Placebo (n = 113)	E20 (n = 111)	L20 (n = 113)	E20/L20 (n = 116)
Preiskovanec s katerim koli neželenim učinkom	5,3 %	10,8 %	8,8 %	8,6 %
Kašelj	1,8 %	3,6 %	-	1,7 %
Omotica	-	1,8 %	-	0,9 %
Glavobol	0,9 %	0,9 %	1,8 %	0,9 %
Periferni edemi	0,9 %	-	1,8 %	-
Tahikardija	-	1,8 %	3,5 %	0,9 %
Palpitacije	-	0,9 %	0,9 %	-
Rdečica	-	-	1,8 %	0,9 %
Izpuščaji	-	0,9 %	0,9 %	-
Utrujenost	-	-	-	0,9 %

Dodatne informacije o posamičnih učinkovinah

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri posamezni učinkovini (enalapril ali lerkandipin), so lahko potencialni neželeni učinki pri zdravlilu Lercaprel tudi, če jih niso opazili pri kliničnih preskušanjih ali v obdobju po začetku trženja zdravila.

Samo enalapril

Med neželene učinke, o katerih poročajo v zvezi z enalaprilom, spadajo:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni: anemija (vključno z aplastičnimi in hemolitičnimi oblikami)

Redki: nevtropenija, zmanjšanje hemoglobina, zmanjšanje hematokrita, trombocitopenija, agranulocitoza, depresija kostnega mozga, pancitopenija, limfadenopatija, avtoimunske bolezni

Bolezni endokrinega sistema

Neznana pogostnost: sindrom nepravilnega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)

Presnovne in prehranske motnje

Občasni: hipoglikemija (glejte poglavje 4.4)

Psihiatrične motnje

Pogosti: depresija

Občasni: zmedenost, živčnost, nespečnost

Redki: nenavadne sanje, motnje spanja

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: omotičnost

Pogosti: glavobol, sinkopa, sprememba okušanja

Občasni: zaspanost, parestezija, vertigo

Očesne bolezni

Zelo pogosti: zamegljen vid

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni: tinitus

Srčne bolezni

Pogosti: bolečine v prsnem košu, motnje ritma, angina pectoris, tahikardija

Občasni: palpitanje, miokardni infarkt ali cerebrovaskularni incident*, verjetno sekundarno kot posledica prevelike hipotenzije pri bolnikih z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.4)

*Stopnje incidence so bile primerljive s tistimi v skupini, ki je prejela placebo, in v aktivni kontrolni skupini pri kliničnih preskušanjih.

Žilne bolezni

Pogosti: hipotenzija (vključno z ortostatsko hipotenzijo)

Občasni: rdečica, ortostatska hipotenzija

Redki: Raynaudov fenomen

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo pogosti: kašelj

Pogosti: dispneja

Občasni: rinoreja, vnetje žrela in hripavost, bronhospazem/astma

Redki: pljučni infiltrati, rinitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pnevmonija

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: navzea

Pogosti: driska, bolečine v trebuhu

Občasni: ileus, pankreatitis, bruhanje, dispepsija, zaprtje, anoreksija, draženje želodca, suha usta, peptične razjede

Redki: stomatitis/aftozne razjede, glositis

Zelo redki: črevesni angioedem

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redki: odpoved jeter, hepatitis – bodisi hepatocelularni bodisi holestatski, hepatitis, ki vključuje nekrozo, holestaza (vključno z zlatenico)

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: izpuščaji, preobčutljivost/angionevrotični edem: poročajo o angionevrotičnem edemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali larinksa (glejte poglavje 4.4)

Občasni: čezmerno znojenje, pruritus, urtikarija, alopecija

Redki: multififormni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, ekfoliativni dermatitis, toksična epidermalna nekroliza, pemfigus, eritrodermatitis

Poročali so o skupini simptomov, ki lahko vključujejo nekatere ali vse simptome v nadaljevanju: povišana telesna temperatura, serozitis, vaskulitis, mialgija/miozitis, artralgija/artritis, pozitivna antinuklearna protitelesa (ANA), povečana hitrost sedimentacije eritrocitov (ESR), eozinofilija in levkocitoza. Pojavijo se lahko izpuščaji, fotosenzitivnost ali druge dermatološke manifestacije.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: mišični krči

Bolezni sečil

Občasni: ledvična disfunkcija, odpoved ledvic, proteinurija

Redki: oligurija

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: impotenca

Redki: ginekomastija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: astenija

Pogosti: utrujenost

Občasni: splošno slabo počutje, povišana telesna temperatura

Preiskave

Pogosti: hiperkaliemija, povečanje vrednosti kreatinina v serumu

Občasni: povečanje vrednosti sečnine v krvi, hiponatriemija

Redki: povečanje vrednosti jetrnih encimov in bilirubina v serumu

Samo lerkamidipin

Neželeni učinki zdravila, o katerih so najpogosteje poročali v kliničnih preskušanjih in po prihodu zdravila na trg, so bili periferni edem, glavobol, rdečica, tahikardija in palpitacije.

Bolezni imunskega sistema

Redki: preobčutljivost

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol

Občasni: omotica

Redki: zaspanost, sinkopa

Srčne bolezni

Pogosti: tahikardija, palpitacije

Redki: angina pectoris

Žilne bolezni

Pogosti: rdečica

Občasni: hipotenzija

Bolezni prebavil

Občasni: navzea, dispepsija, bolečine v zgornjem delu trebuha

Redki: bruhanje, diareja

Neznana pogostnost: hipertrofija dlesni, motnost peritonealne dializne raztopine¹

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Neznana pogostnost: povečanje ravni jetrnih transaminaz v serumu¹

Bolezni kože in podkožja

Občasni: izpuščaji, pruritus

Redki: urtikarija

Neznana pogostnost: angioedem¹

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: mialgija

Bolezni sečil

Občasni: poliurija

Redki: polakiurija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: periferni edemi

Občasni: astenija, utrujenost

Redki: bolečina v prsih

¹ neželeni učinki iz spontanih poročil iz obdobja po začetku trženja zdravila

Nekateri dihidropiridini lahko v redkih primerih povzročijo bolečine prekordija ali angino pectoris. Zelo redko se lahko pri bolnikih z obstoječo angino pectoris pojavi povečana pogostnost, trajanje ali resnost teh napadov. V posameznih primerih lahko nastopi miokardni infarkt.

Ne kaže, da bi imel lerkanidipin neželene učinke na koncentracijo sladkorja v krvi ali na ravni lipidov v serumu.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V obdobju po začetku trženja zdravila so pri uporabi enalapрила/lerkanidipina poročali o nekaterih primerih namernega zaužitja prevelikega odmerka v odmerkih od 100 do 1000 mg vsake sestavine, zaradi česar je bila potrebna hospitalizacija. Simptomi, o katerih so poročali (znižan sistolični krvni tlak, bradikardija, nemir, zaspanost in bolečine v ledvenem predelu), bi bili lahko tudi posledica sočasne uporabe velikih odmerkov drugih zdravil (npr. antagonistov adrenergičnih receptorjev beta).

Simptomi prevelikega odmerjanja zgolj enalapрила oziroma lerkanidipina:

Najbolj izraziti znaki prevelikega odmerjanja, o katerih so do sedaj poročali pri enalaprilu, so izrazita hipotenzija (začne se približno šest ur po zaužitju tablet) z blokado renin-angiotenzinskega sistema in stupor. Simptomi prevelikega odmerjanja zaviralcev ACE lahko vključujejo cirkulacijski šok, motnje ravnovesja elektrolitov, odpoved ledvic, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitanje, bradikardijo, omotico, tesnobo in kašelj. Poročali so, da so bile serumske ravni enalaprilata po zaužitju 300 oziroma 440 mg enalapрила 100- in 200-krat višje kot jih običajno opazijo po jemanju terapevtskih odmerkov.

Kot pri drugih dihidropiridinih lpreveliko odmerjanje lerkandipina vodi v prekomerno periferno vazodilatacijo z izrazito hipotenzijo in refleksno tahikardijo. Pri zelo visokih odmerkih pa se periferna selektivnost lahko izgubi, kar povzroči bradikardijo in negativni inotropni učinek. Najpogostejši neželeni učinki, povezani s prevelikim odmerjanjem, so bili hipotenzija, omotičnost, glavobol in palpitacije.

Zdravljenje v primerih prevelikega odmerjanja zgolj enalaprilu oziroma lerkandipina:

Priporočeno zdravljenje v primeru prevelikega odmerjanja enalaprila je intravenska infuzija fiziološke raztopine. Če se pojavi hipotenzija, bolnika namestite v položaj za šok. Premislite tudi o zdravljenju z infuzijo angiotenzina II, intravenskimi kateholamini ali obojim, če je na voljo. Če je bolnik tablete zaužil pred kratkim, je treba sprejeti ukrepe za izločitev enalapriljevega maleata (npr. bruhanje, izpiranje želodca, dajanje absorbentov ali natrijevega sulfata). Enalaprilat se iz obtoka odstrani s hemodializo (glejte poglavje 4.4). Srčni spodbujevalnik je indiciran pri bolnikih z bradikardijo, ki se ne odzivajo na zdravljenje. Ves čas morate spremljati vitalne znake, serumske elektrolite in koncentracije kreatinina.

Ob uporabi lerkandipina klinično pomembna hipotenzija zahteva aktivno kardiovaskularno podporo vključno s pogostim spremljanjem delovanja srca in dihanja, dvigom okončin in spremljanjem volumna tekočine v obtočilih in izločanja urina.

Glede na podaljšan farmakološki učinek lerkandipina je nujno potrebno srčnožilno stanje bolnikov, ki so vzeli prevelik odmerek, nadzirati vsaj 24 ur. Ker se zdravilo močno veže na beljakovine, ni verjetno, da bi bila dializa učinkovita. Bolnike, pri katerih se predvideva zmerna do huda zastrupitev, je treba opazovati v enoti intenzivne nege.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci angiotenzinske konvertaze in zaviralci kalcijevih kanalčkov, enalapril in lerkandipin.

Oznaka ATC: C09BB02.

Zdravilo Lercaprel je fiksna kombinacija zaviralca angiotenzinske konvertaze (enalapril) in zaviralca kalcijevih kanalčkov (lerkandipin), dveh antihipertenzivnih učinkovin s komplementarnim mehanizmom delovanja za nadzor krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo.

Enalapril

Enalapriljev maleat je maleatna sol enalaprilu, derivat dveh aminokislin, L-alanina in L-prolina. Encim, ki pretvarja angiotenzin (angiotenzinska konvertaza – ACE), je peptidil dipeptidaza, ki katalizira pretvorbo angiotenzina I v vazopresorno učinkovino angiotenzin II. Po absorpciji se enalapril hidrolizira v enalaprilat, ki zavira angiotenzinsko konvertazo. Zaviranje angiotenzinske konvertaze povzroči zmanjšanje angiotenzina II v plazmi, posledica tega pa je povečana dejavnost renina v plazmi (ker negativna povratna zanka ne vpliva več na sproščanje renina) in zmanjšano izločanje aldosterona.

Ker je angiotenzinska konvertaza identična kininazi II, lahko enalapril zavira tudi razgradnjo bradikinina, močnega vazodepresornega peptida. Vendar vloge tega mehanizma pri terapevtskih učinkih enalaprilu še vedno ne razumejo.

Čeprav se mehanizem, prek katerega enalapril znižuje krvni tlak, primarno pripisuje supresiji sistema renin-angiotenzin-aldosteron, deluje enalapril antihipertenzivno tudi pri bolnikih z nizkimi ravnmi renina.

Z dajanjem enalaprilu hipertenzivnim bolnikom se zmanjšuje krvni tlak sede in stoje, brez znatnega povišanja srčnega utripa.

Simptomatska posturalna hipotenzija je redka. Pri nekaterih bolnikih poteka zdravljenje nekaj tednov, preden je dosežen optimalni nadzor krvnega tlaka. Nenadna ukinitve enalapрила ni povezana s hitrim zvišanjem krvnega tlaka.

Učinkovito zaviranje dejavnosti angiotenzinske konvertaze se običajno pojavi 2 do 4 ure po peroralni uporabi enojnega odmerka enalapрила. Zniževanje tlaka se običajno začne po eni uri, največje znižanje krvnega tlaka pa se pojavi 4 do 6 ur po jemanju. Trajanje delovanja je odvisno od odmerka, vendar s priporočenimi odmerki antihipertenzivni in hemodinamični učinek trajata vsaj 24 ur.

Hemodinamične študije pri bolnikih z esencialno hipertenzijo so pokazale, da je znižanje krvnega tlaka povezano z zmanjšanjem perifernega arterijskega upora in večjim srčnim iztisom; srčni utrip se je spremenil le malo ali pa sploh ne. Po jemanju enalapрила se je pretok krvi v ledvicah povečal, medtem ko je stopnja glomerularne filtracije ostala nespremenjena. Ni bilo znakov zadrževanja natrija ali vode. Pri bolnikih z nizko stopnjo glomerularne filtracije pred zdravljenjem se je ta stopnja običajno povečala.

Po zaužitju enalapрила so v kratkoročnih kliničnih študijah pri bolnikih z obolelimi ledvicami s sladkorno boleznijo ali brez nje opazili zmanjšanje albuminurije ter izločanje protiteles IgG in skupnih beljakovin v urin.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazili večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni neželeni učinki, ki so jih spremljali (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic), so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Lerkanidipin

Lerkanidipin je kalcijev antagonist dihidropiridinske skupine in zavira vstop kalcija skozi membrano v srčno mišico in v gladke mišice. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja je posledica neposrednega relaksacijskega učinka na vaskularne gladke mišice, s čimer se zmanjša skupni periferni upor. Zaradi visokega koeficienta membranske porazdelitve ima lerkanidipin kljub kratki plazemski razpolovni dobi podaljšano antihipertenzivno delovanje, zaradi svoje velike vaskularne selektivnosti pa nima negativnih inotropnih učinkov.

Ker lerkanidipin povzroča postopno širjenje žil, so pri hipertenzivnih bolnikih le redko opazili akutno hipotenzijo z refleksno tahikardijo.

Kot pri drugih asimetričnih 1,4-dihidropiridinih je za antihipertenzivno delovanje lerkanidipina odgovoren pretežno (S)-enantiomer.

Enalapril/lerkanidipin

S kombinacijo teh dveh učinkovin se doseže dodatni antihipertenzivni učinek, zaradi česar se krvni tlak zniža v večji meri kot pri samostojni uporabi posamezne učinkovine.

- Lercaprel 10 mg/10 mg

V osrednjem, dopolnjenem dvojno slepem kliničnem preskušanju faze III, ki so ga izvajali s 342 bolniki, ki se niso odzivali na 10 mg lerkanidipina (opredeljeno kot diastolični krvni tlak sede (SDBP) 95–114 in sistolični krvni tlak sede (SSBP) 140–189 mmHg), je bilo zmanjšanje min. SSBP za 5,4 mmHg večje s kombinacijo 10 mg enalapрила/10 mg lerkanidipina kot samo z 10 mg lerkanidipina po 12 tednih dvojno slepega zdravljenja (-7,7 mmHg v primerjavi z -2,3 mmHg, $p < 0,001$). Tudi zmanjšanje min. SDBP je bilo za 2,8 mmHg večje s kombinacijo v primerjavi z monoterapijo (-7,1 mmHg v primerjavi z -4,3 mmHg, $p < 0,001$). Stopnje odziva so bile znatno višje pri kombiniranem zdravljenju kot pri monoterapiji: 41 % v primerjavi s 24 % ($p < 0,001$) za SSBP in 35 % v primerjavi s 24 % ($p = 0,032$) za SDBP. S kombiniranim zdravljenjem sta se SSBP in SDBP normalizirala pri znatno večjem odstotku bolnikov (39 % v primerjavi z 22 %, $p < 0,001$, za SSBP in 29 % v primerjavi z 19 %, $p = 0,023$, za SDBP) kot pri monoterapiji. V nadaljevanju te dolgoročne odprte študije je bilo možno titriranje kombinacije 20 mg enalapрила/10 mg lerkanidipina, če je krvni tlak ostal $>140/90$ mmHg: do titriranja je prišlo pri 133/221 bolnikih in SDBP se je po titriranju v 1/3 teh primerov normaliziral.

- Lercaprel 20 mg/10 mg

V osrednjem, dopolnjenem dvojno slepem kliničnem preskušanju faze III, ki so ga izvajali s 327 bolniki, ki se niso odzivali na 20 mg enalapрила (opredeljeno kot diastolični krvni tlak sede (SDBP) 95–114 in sistolični krvni tlak sede (SSBP) 140–189 mmHg), je bilo pri bolnikih, ki so jemali 20 mg enalapрила/10 mg lerkanidipina, zmanjšanje min. SSBP in SDBP znatno večje kot pri tistih na monoterapiji (-9,8 v primerjavi z -6,7 mmHg, $p = 0,013$, za SSBP in -9,2 v primerjavi z -7,5 mmHg, $p = 0,015$, za SDBP). Stopnje odziva pri kombiniranem zdravljenju niso bile znatno višje kot pri monoterapiji (53 % v primerjavi s 43 %, $p = 0,076$, za SDBP in 41 % v primerjavi s 33 %, $p = 0,116$, za SSBP) in s kombiniranim zdravljenjem se SDBP in SSBP nista normalizirala pri znatno večjem odstotku bolnikov (48 % v primerjavi s 37 %, $p = 0,055$, za SDBP in 33 % v primerjavi z 28 %, $p = 0,325$, za SSBP) kot pri monoterapiji.

- Lercaprel 20 mg/20 mg

V s placebom in aktivno kontrolirani, randomizirani, dvojno slepi, faktorski študiji, ki so jo izvedli s 1039 bolniki z zmerno hipertenzijo (opredeljeno kot pisarniški SDBP 100–109 mmHg, SSBP < 180 mmHg in domači DBP ≥ 85 mmHg), je bilo pri bolnikih, ki so prejeli 20 mg enalapрила/20 mg lerkanidipina, zaznati znatno večje zmanjšanje pisarniškega in domačega SDBP in SSBP v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo ($P < 0,001$). Glede sprememb od osnovne vrednosti pisarniškega SDBP pri minimumu so opazili klinično pomembne razlike pri kombiniranem zdravljenju 20 mg/20 mg (-15,2 mmHg, $n = 113$) v primerjavi s samostojnim zdravljenjem z 20 mg enalapрила (-11,3 mmHg, $P = 0,004$, $n = 113$) oziroma 20 mg lerkanidipina (-13,0 mmHg, $P = 0,092$, $n = 113$). Podobno so glede sprememb od osnovne vrednosti pisarniškega SSBP pri minimumu opazili klinično pomembne razlike pri kombiniranem zdravljenju 20 mg/20 mg (-19,2 mmHg) v primerjavi s samostojnim zdravljenjem z 20 mg lerkanidipina (-13,0 mmHg, $P = 0,002$) oziroma 20 mg enalapрила (-15,3 mmHg, $P = 0,055$). Klinično pomembne razlike so opazili tudi pri vrednosti domačega SBP in DBP. Pri kombiniranem zdravljenju 20 mg/20 mg so opazili znaten porast stopnje odziva za SDBP (75 %) in SSBP (71 %) v primerjavi z zdravljenjem s placebom ($P < 0,001$) in v primerjavi z monoterapijama ($P < 0,01$). Odstotek bolnikov, pri katerih je bila dosežena normalizacija krvnega tlaka, je bil pri kombiniranem zdravljenju 20 mg/20 mg večji (42 %) kot pri zdravljenju s placebom (22 %).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri hkratni uporabi enalaprilu in lerkandipinu niso opazili farmakokinetičnega medsebojnega delovanja.

Farmakokinetika enalaprilu

Absorpcija

Po peroralni uporabi se enalapril hitro absorbira in doseže največje koncentracije v serumu v eni uri. Na podlagi rekuperacije v urinu je stopnja absorpcije enalaprilu iz peroralnega enalaprilijevega maleata približno 60 %. Na absorpcijo po peroralni uporabi enalaprilu ne vpliva prisotnost hrane v prebavnem traktu.

Porazdelitev

Po absorpciji se peroralno odmerjeni enalapril hitro in obsežno hidrolizira v enalaprilat, ki je močan zaviralec encima, ki pretvarja angiotenzin. Najvišje koncentracije enalaprilata v serumu se pojavijo približno 4 ure po peroralnem odmerku enalaprilijevega maleata. Dejanska razpolovna doba akumulacije enalaprilata, ugotovljena s spremljanjem koncentracije enalaprilata po večkratnem peroralnem odmerku enalaprilu, je 11 ur. Pri osebah z normalno ledvično funkcijo je bila ravnotežna serumska koncentracija enalaprilata dosežena v štirih dneh zdravljenja.

V razponu terapevtsko pomembnih koncentracij stopnja vezave enalaprilu na beljakovine v človeški plazmi ne preseže 60 %.

Biotransformacija

Ni znakov pomembne presnove enalaprilu, razen njegove pretvorbe v enalaprilat.

Izločanje

Enalaprilat se v glavnem izloča prek ledvic. Glavni sestavini v urinu sta enalaprilat, ki predstavlja približno 40 % odmerka, in nespremenjen enalapril (približno 20 %).

Ledvična okvara

Izpostavljenost enalaprilu in enalaprilatu je pri bolnikih z ledvično insuficienco večja. Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično insuficienco (očistek kreatinina 40–60 ml/min) je bil AUC enalaprilata v stanju dinamičnega ravnovesja približno dvakrat višji kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic po odmerjanju 5 mg enkrat dnevno. Pri hudih ledvičnih okvarah (očistek kreatinina \leq 30 ml/min) se je AUC povečal za približno 8-krat. Dejanska razpolovna doba enalaprilata se po več odmerkih enalaprilijevega maleata pri tej stopnji ledvične insuficience podaljša, stanje dinamičnega ravnovesja pa je doseženo zapoznelo (glejte poglavje 4.2).

Enalaprilat se lahko odstrani iz splošnega obtoka s hemodializo. Očistek dialize je 62 ml/min.

Dojenje

Po enojnem 20-miligramskem peroralnem odmerku je bila v štirih do šestih urah po odmerku pri petih ženskah po porodu povprečna najvišja raven enalaprilu v mleku 1,7 μ g/l (razpon od 0,54 do 5,9 μ g/l). Povprečna najvišja raven enalaprilata je bila 1,7 μ g/l (razpon od 1,2 do 2,3 μ g/l); vrhunec se je pojavil ob različnih časih v 24-urnem obdobju. S podatki o najvišjih ravneh v mleku ocenjeno največje zaužitje izključno dojenih otrok znaša približno 0,16 % odmerka, prilagojenega na težo matere. Ženska, ki je 11 mesecev peroralno jemala 10 mg enalaprilu dnevno, je imela 4 ure po odmerku najvišje ravni enalaprilu v mleku (2 μ g/l) in približno 9 ur po odmerku najvišje ravni enalaprilata (0,75 μ g/l). V 24-urnem obdobju je skupna količina enalaprilu oziroma enalaprilata, izmerjenega v mleku, znašala 1,44 μ g/l oziroma 0,63 μ g/l. Ravni enalaprilata v mleku so bile nezaznavne ($<$ 0,2 μ g/l) 4 ure po enojnem odmerku 5 mg enalaprilu pri eni materi in odmerku 10 mg pri dveh materah; ravni enalaprilu niso določili.

Farmakokinetika lerkandipina

Absorpcija

Lerkandipin se povsem absorbira po peroralnem dajanju in doseže najvišjo raven v plazmi po približno 1,5 do 3 urah.

Dva enantiomera lerkandipina kažeta podoben profil ravni v plazmi: čas do najvišje koncentracije v plazmi je enak, najvišja koncentracija v plazmi in AUC sta povprečno 1,2-krat višja za (S)-enantiomer. Razpolovna doba izločanja teh dveh enantiomerov je približno enaka. *In vivo* niso opazili medsebojne pretvorbe dveh enantiomerov.

Zaradi velikega učinka prvega prehoda absolutna biološka uporabnost peroralnega lerkandipina v razmerah, ko preiskovanci niso tešči, znaša približno 10 %. Vendar pa se biološka uporabnost po zaužitju pri zdravih prostovoljcih na tešče zmanjša na 1/3.

Peroralna razpoložljivost lerkandipina se poveča 4-kratno, če se zaužije do 2 uri po obroku z veliko maščobami. Zato je treba zdravilo vzeti pred obroki.

Porazdelitev

Porazdelitev iz plazme v tkivo in organe je hitra in obširna.

Stopnja vezave lerkandipina na plazemske beljakovine presega 98 %. Ker se ravni beljakovin v plazmi zmanjšajo pri bolnikih s hudo ledvično ali jetrno disfunkcijo, je lahko prosta frakcija zdravila višja.

Biotransformacija

Lerkandipin obširno presnavlja encim CYP3A4; starševske učinkovine ni najti niti v urinu niti v blatu. Pretvori se pretežno v neaktivne presnovke, približno 50 % odmerka pa se izloči v urin.

Poskusi *in vitro* z mikrosomi človeških jeter so pokazali, da lerkandipin rahlo zavira encima CYP3A4 in CYP2D6 pri koncentracijah, ki so 160-krat in 40-krat višje od najvišjih ravni v plazmi, doseženih po dajanju 20-miligramskega odmerka.

Študije medsebojnega delovanja na ljudeh so pokazale tudi, da lerkandipin ne spreminja ravni midazolama v plazmi, tipičnega substrata encima CYP3A4, ali metoprolola, tipičnega substrata encima CYP2D6. Zato se ne pričakuje, da bi lerkandipin v terapevtskih odmerkih zaviral biološko transformacijo zdravil, ki jih presnavljata encima CYP3A4 ali CYP2D6.

Izločanje

Izločanje poteka pretežno z biološko transformacijo.

Izračunali so, da je povprečna končna razpolovna doba izločanja 8–10 ur, zaradi visoke vezave na lipidne membrane pa terapevtski učinek traja 24 ur. Po ponavljajočih se odmerkih niso opazili akumulacije.

Linearnost/nelinearnost

Plazemske ravni po peroralni uporabi lerkandipina niso neposredno sorazmerne z odmerkom (nelinearna kinetika). Po 10, 20 ali 40 mg so bile najvišje koncentracije v plazmi v razmerju 1 : 3 : 8 in površine pod krivuljo plazemske koncentracije v času v razmerju 1 : 4 : 18, kar kaže na progresivno nasičenje presnove prvega prehoda. Razpoložljivost raste ustrezno z večanjem odmerka.

Posebne populacije

Pokazalo se je, da je farmakokinetično vedenje lerkandipina pri starejših in pri bolnikih z blago do zmerno ledvično disfunkcijo ali blago do zmerno okvaro jeter podobno vedenju, ki so ga opazili pri splošni populaciji bolnikov. Pri bolnikih s hudo ledvično disfunkcijo ali bolnikih na dializi je bila koncentracija zdravila višja (približno 70 %). Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter se sistemska biološka uporabnost lerkandipina verjetno poveča, ker zdravilo običajno v veliki meri presnavljajo jetra.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kombinacija enalapril/lerkanidipina

Potencialno toksičnost fiksne kombinacije enalapril in lerkandipina so preučili na podganah po peroralnem dajanju, ki je trajalo do 3 mesece, in z dvema testoma genotoksičnosti. Kombinacija ni spremenila toksikološkega profila posamičnih učinkovin.

Podatki v nadaljevanju veljajo za posamični učinkovini enalapril in lerkandipin.

Enalapril

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije reproduktivne toksičnosti kažejo, da enalapril nima vpliva na plodnost in sposobnost razmnoževanja pri podganah in da ni teratogen. V študiji, pri kateri so podganjim samicam dajali odmerke pred parjenjem in med brejostjo, je bila smrtnost podganjih mladičev med dojenjem večja. Pokazalo se je, da učinkovina prehaja skozi posteljico in se izloča v mleko. Pokazalo se je, da zaviralci encima, ki pretvarjajo angiotenzin, kot razred inducirajo neželene učinke na pozen razvoj zarodka, ti pa povzročijo smrt plodu ali prirojene okvare, ki prizadenejo še zlasti lobanjo. Poročali so tudi o toksičnosti za plod, zaostali rasti v maternici in odprtem arterioznem duktusu. Menijo, da je razvoj anomalij delno posledica neposrednega delovanja zaviralcev angiotenzinske konvertaze na renin-angiotenzinski sistem zarodka, delno pa ishemije, ki je posledica hipotenzije pri materi in zmanjšanega pretoka krvi v posteljico zarodka in s tem dovajanjem kisika/hranljivih snovi.

Lerkandipin

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pomembne učinke, ki so jih opazili v dolgoročnih študijah na podganah in psih, so neposredno ali posredno povezali z znanimi učinki velikih odmerkov Ca-antagonista, kar se kaže pretežno v povečani farmakodinamični aktivnosti.

Zdravljenje z lerkandipinom nima vpliva na plodnost ali splošno sposobnost razmnoževanja podgan, vendar pa veliki odmerki inducirajo izgube pred vsaditvijo in po njej ter zakasneli razvoj zarodka. Ni znakov teratogenih učinkov pri podganah in kuncih, vendar pa se je pokazalo, da so drugi dihidropiridini pri živalih teratogeni. Pri dajanju velikih odmerkov (12 mg/kg/dan) med porodom lerkandipin inducira distocijo.

Porazdelitve lerkandipina in/ali njegovih presnovkov pri brejih živalih in njegovega izločanja v mleko niso preučili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

laktoza monohidrat

mikrokristalna celuloza

natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

povidon K30
natrijev hidrogenkarbonat
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza 5 cP
titanov dioksid (E171)
makrogol 6000
rumeni železov oksid (E172)
smukec
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti poliamid-aluminij-PVC/aluminij
Pakiranja po 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98 in 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

RECORDATI Ireland Ltd.,
Raheens East, Ringaskiddy, Co. Cork,
Irska

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/10/00894/023-033

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 05.01.2010
Datum zadnjega podaljšanja: 6.2.2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7.7.2021