

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enalapril + Lercanidipine Accord, 10 mg + 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 10 mg enalaprylu maleinianu i 10 mg lerkandypiny chlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletkę zawiera 131,0 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Enalapril + Lercanidipine Accord, 10 mg/10 mg, białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletkę powlekane o wymiarach 9,5 x 7,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania 10 mg lerkandypiny w monoterapii.

Produktu leczniczego złożonego Enalapril + Lercanidipine Accord 10 mg + 10 mg nie należy stosować w rozpoczynaniu leczenia nadciśnienia tętniczego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

U pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania 10 mg lerkandypiny w monoterapii, można zwiększyć dawkę lerkandypiny podawanej w monoterapii do 20 mg lub zastosować produkt leczniczy złożony Enalapril + Lercanidipine Accord o mocy 10 mg + 10 mg.

Zaleca się oddzielne zwiększanie dawki poszczególnych substancji czynnych. Jeśli jest to klinicznie wskazane, można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na stosowanie produktu leczniczego złożonego.

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletkę raz na dobę co najmniej 15 minut przed posiłkiem. Produktu leczniczego nie należy podawać jednocześnie z sokiem grejpfrutowym (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Osoby w podeszłym wieku

Dawkę należy dostosować w zależności od czynności nerek pacjenta (patrz „Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek”).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Enalapril + Lercanidipine Accord jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) oraz u pacjentów poddawanych hemodializie (patrz punkty 4.3 i 4.4). Należy zachować szczególną ostrożność podczas rozpoczynania leczenia u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Enalapril + Lercanidipine Accord jest przeciwwskazany w przypadku ciężkich zaburzeń czynności wątroby. Należy zachować szczególną ostrożność podczas rozpoczynania leczenia u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie ma wskazań do stosowania produktu leczniczego Enalapril + Lercanidipine Accord u dzieci i młodzieży w nadciśnieniu tętniczym.

Sposób podawania

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

- Produkt leczniczy najlepiej przyjmować rano, co najmniej 15 minut przed śniadaniem.

4.3 Przeciwwskazania

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

Enalapril + Lercanidipine Accord nie wolno stosować w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na jakikolwiek inhibitor ACE lub antagonistę kanału wapniowego (pochodną dihydropirydyny)
- obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie spowodowany wcześniejszym leczeniem inhibitorem ACE
- dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy
- drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca, w tym zwężenie zastawki aorty
- nieleczona zastoinowa niewydolność serca
- niestabilna dławica piersiowa
- w ciągu jednego miesiąca od zawału mięśnia sercowego
- ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), w tym pacjenci poddawani hemodializie
- ciężkie zaburzenie czynności wątroby
- jednoczesne stosowanie z:
 - silnymi inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5)
 - cyklosporyną (patrz punkt 4.5)
 - sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5)
- jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Enalapril + Lercanidipine Accord z lekami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (GFR < 60 ml/min/1,73m²) (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 tętniczym bez powikłań. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym otrzymujących enalapryl niedociśnienie objawowe jest bardziej prawdopodobne, jeśli u pacjenta wystąpiło zmniejszenie objętości płynów, np. w wyniku leczenia moczopędnego, ograniczenia spożycia soli w diecie, dializy, biegunki lub wymiotów (patrz punkt 4.5). Niedociśnienie objawowe obserwowano u pacjentów z niewydolnością serca z towarzyszącą niewydolnością nerek lub bez niewydolności nerek. Wystąpienie niedociśnienia objawowego jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z bardziej zaawansowaną niewydolnością

serca, znajdującą odzwierciedlenie w stosowaniu dużych dawek diuretyków pętlowych, hiponatremii lub zaburzeniach czynności nerek. W tej grupie pacjentów leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza, a pacjentów objąć ścisłą obserwacją za każdym razem, gdy modyfikowana jest dawka enalaprylu i (lub) leku moczopędnego. Podobne zasady mogą dotyczyć pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobami naczyń mózgowych, u których nadmierne obniżenie ciśnienia krwi mogłoby doprowadzić do zawału mięśnia sercowego lub zdarzenia naczyniowego mózgu.

Jeśli wystąpi niedociśnienie, pacjenta należy ułożyć na plecach i w razie potrzeby podać roztwór soli fizjologicznej w infuzji dożylniej. Przejściowa reakcja hipotensyjna nie stanowi przeciwwskazania do stosowania kolejnych dawek, które można zwykle podać bez problemu, gdy ciśnienie krwi wzrośnie po uzupełnieniu płynów.

U niektórych pacjentów z niewydolnością serca z prawidłowym lub niskim ciśnieniem krwi stosowanie enalaprylu może spowodować dodatkowe obniżenie ciśnienia krwi. Jest to spodziewane działanie i zwykle nie jest powodem do przerwania leczenia. W przypadku wystąpienia objawów niedociśnienia konieczne może być zmniejszenie dawki i (lub) odstawienie leku moczopędnego i (lub) enalaprylu.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II 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 i przy ścisłym monitorowaniu czynności nerek, stężenia elektrolitów oraz ciśnienia krwi. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Zespół chorego węzła zatokowego

Szczególną ostrożność zaleca się w przypadku stosowania lerkanidypiny u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego (bez stymulatora serca).

Zaburzenia czynności lewej komory serca i choroba niedokrwienna serca

Kontrolowane badania hemodynamiczne nie ujawniły zaburzeń czynności komorowej, niemniej jednak należy zachować ostrożność podczas leczenia antagonistami kanału wapniowego pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory serca. Sugerowano, że u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca występuje zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe w trakcie leczenia niektórymi krótko działającymi pochodnymi dihydropirydyny. Chociaż lerkanidypina jest lekiem o długim działaniu, zaleca się ostrożność w tej grupie pacjentów.

W rzadkich przypadkach, niektóre pochodne dihydropirydyny mogą powodować ból zamostkowy lub dławicę piersiową. Bardzo rzadko u pacjentów z wcześniej obecną dławicą piersiową odnotowywano nasiloną częstotność, czas trwania lub ciężkość tych napadów. Mogą wystąpić pojedyncze przypadki zawału mięśnia sercowego (patrz punkt 4.8).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Należy zachować szczególną ostrożność podczas rozpoczynania leczenia enalaprylem u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Rutynowe kontrolowanie stężeń potasu i kreatyniny w surowicy stanowi element standardowej opieki medycznej nad tą grupą pacjentów.

Zgłaszano przypadki niewydolności nerek związanej ze stosowaniem enalaprylu, szczególnie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub pierwotną chorobą nerek, w tym zwężeniem tętnicy nerkowej. Jeśli niewydolność nerek w trakcie leczenia enalaprylem zostanie rozpoznana wcześniej i jest odpowiednio leczona, zwykle jest odwracalna.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez wcześniej obecnej choroby nerek leczenie skojarzone enalaprylem i lekiem moczopędnym może prowadzić do zwiększenia stężeń mocznika i kreatyniny we krwi. Konieczne może być zmniejszenie dawki enalaprylu i (lub) odstawienie leku moczopędnego. W takich przypadkach należy rozważyć możliwość pierwotnego zwężenia tętnicy nerkowej (patrz punkt 4.4).

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia i niewydolności nerek podczas leczenia inhibitorem ACE. Może dojść do utraty czynności nerek z zaledwie niewielką zmianą stężenia kreatyniny w surowicy. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza, podając małe dawki i ostrożnie je zwiększając oraz monitorować czynność nerek.

Przeszczepienie nerki

Nie ma doświadczenia w stosowaniu lerkanidypiny lub enalaprylu u pacjentów po niedawno przeprowadzonej transplantacji nerki. Z tego względu nie zaleca się leczenia tych pacjentów produktem leczniczym Enalapril + Lercanidipine Accord.

Niewydolność wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby działanie hipotensyjne lerkanidypiny może być nasilone.

W czasie leczenia inhibitorami ACE rzadko obserwowano zespół rozpoczynający się od żółtaczki cholestatycznej lub zapalenia wątroby, przekształcający się w piorunującą martwicę wątroby, niekiedy kończącą się zgonem. Mechanizm tego zespołu jest niejasny. U pacjentów, u których wystąpi żółtaczka lub znaczące zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych podczas leczenia inhibitorami ACE, należy przerwać podawanie inhibitora ACE i zastosować odpowiednie leczenie.

Neutropenia/agranulocytoza

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE zgłaszano przypadki neutropenii/agranulocytozy, małopłytkowości i niedokrwistości. Neutropenia jest rzadka u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez szczególnych czynników ryzyka. Enalapryl należy stosować niezwykle ostrożnie u pacjentów z chorobą układową tkanki łącznej z zajęciem naczyń, leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopurynolem, prokainamidem lub jeśli obecnych jest kilka spośród tych czynników ryzyka, szczególnie w przypadku wcześniej obecnych zaburzeń czynności nerek. U niektórych spośród tych pacjentów wystąpiły ciężkie postaci zakażeń, które w kilku przypadkach nie odpowiadały na intensywną antybiotykoterapię. Jeśli w tej grupie pacjentów stosowany jest enalapryl, zaleca się regularne kontrolowanie liczby leukocytów, a pacjentów należy pouczyć, aby zgłaszali lekarzowi wszelkie objawy zakażenia.

Nadwrażliwość i (lub) obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym enalaprylem, zgłaszano obrzęk naczynioruchowy obejmujący twarz, kończyny, wargi, język, głośnie i (lub) krtań. Obrzęk naczynioruchowy może wystąpić w każdej chwili w trakcie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać stosowanie enalaprylu i rozpocząć odpowiednie monitorowanie pacjenta, aby przed wypisaniem ze szpitala uzyskać pewność, że objawy całkowicie ustąpiły. Nawet w przypadku, gdy występuje jedynie obrzęk języka, bez niewydolności oddechowej, może być konieczna przedłużona obserwacja pacjenta, ponieważ leczenie z zastosowaniem leków przeciwhistaminowych i kortykosteroidów może okazać się niewystarczające.

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki zgonu spowodowane obrzękiem naczynioruchowym, 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, głośnie lub krtań i jest prawdopodobne, że spowoduje niedrożność dróg oddechowych, należy bezzwłocznie wdrożyć właściwe leczenie, np. podskórne podanie adrenaliny

w rozcieńczeniu 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i (lub) podjąć odpowiednie działania w celu zapewnienia drożności dróg oddechowych.

Większą częstość występowania obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia inhibitorami ACE zgłaszano u pacjentów rasy czarnej w porównaniu z pacjentami innych ras.

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie niewywołanym przez inhibitor ACE może istnieć większe ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, jeśli otrzymają inhibitor ACE (patrz także punkt 4.3).

Jednoczesne przyjmowanie inhibitorów mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus):
Pacjenci otrzymujący jednocześnie leczenie inhibitorami mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) mogą być zagrożeni wystąpieniem podwyższonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych i języka, z lub bez wystąpienia problemów z oddychaniem) (patrz punkt 4.5).

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania jadem owadów błonkoskrzydłych
Podczas odczulania jadem owadów błonkoskrzydłych i jednoczesnego stosowania inhibitora ACE rzadko występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne zagrażające życiu. Reakcji tych można uniknąć, okresowo odstawiając inhibitor ACE przed każdym odczulaniem.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL
Podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL) siarczanem dekstranu i jednoczesnego stosowania inhibitora ACE rzadko występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne zagrażające życiu. Reakcji tych można uniknąć, przejściowo odstawiając inhibitor ACE przed każdą aferezą.

Hipoglikemia

U pacjentów z cukrzycą leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną rozpoczynających leczenie inhibitorem ACE należy zapewnić ścisłą kontrolę w kierunku wystąpienia hipoglikemii, szczególnie w pierwszym miesiącu leczenia (patrz punkt 4.5).

Kaszel

W związku ze stosowaniem inhibitorów ACE zgłaszano przypadki występowania kaszlu. W typowych przypadkach stwierdza się uporczywy, suchy kaszel, który ustępuje po przerwaniu leczenia. Kaszel wywoływany przez inhibitor ACE należy również uwzględnić w rozpoznaniu różnicowym kaszlu.

Zabieg chirurgiczny/znieczulenie ogólne

U pacjentów poddawanych dużemu zabiegowi chirurgicznemu lub znieczuleniu ogólnemu lekami zmniejszającymi ciśnienie krwi, enalapryl hamuje powstawanie angiotensyny II, wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. Jeżeli w efekcie działania tego mechanizmu wystąpi niedociśnienie, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, w tym enalapryl, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi. Do czynników ryzyka wystąpienia hiperkaliemii należą: niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (> 70 lat), cukrzyca, współistniejące schorzenia, w szczególności odwodnienie, ostra niewyrównana niewydolność serca, kwasica metaboliczna, jednoczesne przyjmowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementy diety zawierające potas lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas; lub pacjenci przyjmujący inne leki zwiększające stężenie potasu w surowicy (np. heparynę, kotrimoskazol zwany też trimetoprymem/sulfametoksazolem). Stosowanie suplementów zawierających potas, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej 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 zakończoną zgonem. 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 enalaprylu w skojarzeniu z litem (patrz punkt 4.5).

Leki indukujące CYP3A4

Leki indukujące izoenzym CYP3A4, takie jak leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina, karbamazepina) i ryfampicyna, mogą zmniejszać stężenie lercanidypiny w surowicy, potencjalnie prowadząc do mniejszej niż oczekiwana skuteczności leku (patrz punkt 4.5).

Różnice między pacjentami z różnych grup etnicznych

Podobnie jak inne inhibitory ACE, enalapryl jest mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów rasy czarnej niż pacjentów innych ras, być może dlatego, że aktywność reninowa osocza jest mniejsza w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Enalapril + Lercanidipine Accord nie jest zalecane w okresie ciąży.

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE, takimi jak enalapryl, podczas ciąży. Jeśli dalsze leczenie inhibitorem ACE nie jest niezbędne, u pacjentek planujących zajście w ciążę należy przejść na inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie inhibitorami ACE należy natychmiast przerwać i, jeśli to właściwe, rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Nie zaleca się również stosowania lercanidypiny podczas ciąży i u kobiet planujących zajście w ciążę (patrz punkt 4.6)

Karmienie piersią

Stosowanie produktu leczniczego Enalapril + Lercanidipine Accord nie jest zalecane w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

Dzieci i młodzież

Nie wykazano bezpieczeństwa i skuteczności tego skojarzenia w badaniach u dzieci.

Alkohol

Należy unikać spożywania alkoholu, ponieważ może on nasilać działanie leków przeciwnadciśnieniowych o działaniu rozszerzającym naczynia (patrz punkt 4.5).

Laktoza

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego Enalapril + Lercanidipine Accord mogą nasilać inne leki obniżające ciśnienie tętnicze, takie jak leki moczopędne, beta-adrenolityki, alfa-adrenolityki i inne substancje.

Ponadto zaobserwowano następujące interakcje z jednym lub drugim składnikiem produktu leczniczego złożonego:

Enalaprylu maleinian

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Wyniki 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 działań niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym

ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Leki moczopędne oszczędzające potas lub suplementy potasu

Inhibitory ACE hamują utratę potasu wywołowaną przez leki moczopędne. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jeśli wskazane jest jednoczesne użycie z uwagi na wykazaną hipokaliemię, należy je stosować ostrożnie, często kontrolując stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Leki moczopędne (tiazydowe lub pętłowe)

Wcześniejsze leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych może prowadzić do zmniejszenia objętości płynów i ryzyka niedociśnienia w momencie rozpoczynania leczenia enalaprylem (patrz punkt 4.4). Działanie hipotensyjne można ograniczyć, odstawiając lek moczopędny, zwiększając objętość płynów lub spożycie soli, bądź też rozpoczynając leczenie od małej dawki enalaprylu.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi może nasilić działanie hipotensyjne enalaprylu. Jednoczesne stosowanie z nitrogliceryną i innymi azotanami lub lekami rozszerzającymi naczynia może nasilić obniżenie ciśnienia krwi.

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami ACE zgłaszano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i działania toksyczne. Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych tiazydowych może zwiększać stężenie litu w surowicy, a tym samym zwiększyć ryzyko działań toksycznych litu podawanego z inhibitorami ACE. Nie zaleca się stosowania enalaprylu z litem, jednakże jeśli takie skojarzenie leków jest konieczne, należy ściśle kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/neuroleptyki/leki znieczulające/leki opioidowe

Jednoczesne stosowanie pewnych leków zmierzających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i neuroleptyków z inhibitorami ACE może prowadzić do dalszego zmniejszenia 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 (inhibitory COX-2) mogą osłabiać działanie leków moczopędnych i innych leków przeciwnadciśnieniowych. W związku z tym działanie hipotensyjne antagonistów receptora angiotensyny II lub inhibitorów ACE może być osłabione przez NLPZ, w tym selektywne inhibitory COX-2.

Jednocześnie podawane NLPZ (w tym inhibitorów COX-2) oraz antagoniści receptora angiotensyny II lub inhibitory ACE wykazują działanie addycyjne w zakresie zwiększenia stężenia potasu w surowicy i mogą prowadzić do pogorszenia czynności nerek. Efekty te są na ogół odwracalne. W rzadkich przypadkach może wystąpić ostra niewydolność nerek, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (takich jak pacjenci w podeszłym wieku, ze zmniejszeniem objętości płynów, w tym pacjenci przyjmujący leki moczopędne). Z tego powodu należy zachować ostrożność podczas stosowania takich leków w skojarzeniu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni. Należy również rozważyć monitorowanie czynności nerek zaraz po rozpoczęciu jednoczesnej terapii i później, w regularnych odstępach czasu.

Sole złota

U pacjentów leczonych solami złota (aurotiojabłczan sodu), których jednocześnie leczono inhibitorem ACE, w tym enalaprylem, rzadko zgłaszano przypadki przypominające reakcje po podaniu azotanów (objawy to: zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie).

Sympatykomimetyki

Sympatykomimetyki mogą osłabiać działanie hipotensyjne inhibitorów ACE.

Leki przeciwcukrzycowe

Badania epidemiologiczne sugerują, że jednoczesne podawanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insuliny, doustnych leków przeciwcukrzycowych) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi, niosąc ze sobą ryzyko hipoglikemii. Zjawisko to wydaje się być bardziej prawdopodobne w pierwszych tygodniach leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Alkohol

Alkohol nasila działanie hipotensyjne inhibitorów ACE.

Kwas acetylosalicylowy, leki trombolityczne i beta-adrenolityki

Enalapryl można bezpiecznie stosować jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (w dawkach kardiologicznych), lekami trombolitycznymi i beta-adrenolitykami.

Jednoczesne przyjmowanie inhibitorów mTOR (np. syrolimus, everolimus, temsyrolimus)

Pacjenci przyjmujący jednocześnie leczenie inhibitorami mTOR mogą być narażeni w większym stopniu na ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (patrz sekcja 4.4).

Kotrimoksazol (trimetoprym/sulfametoksazol)

Pacjenci przyjmujący jednocześnie kotrimoksazol (trimetoprym/sulfametoksazol) mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia hiperkaliemii (patrz punkt 4.4).

Lerkanidypina

Inhibitory CYP3A4

Lerkanidypina jest metabolizowana przez enzym CYP3A4, dlatego jednocześnie podawane inhibitory i leki indukujące izoenzym CYP3A4 mogą wchodzić w interakcje, które wpływają na metabolizm i wydalanie lerkanidypiny.

Jednoczesne stosowanie lerkanidypiny i silnych inhibitorów izoenzymu CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, rytonawir, erytromycyna, troleandomycyna) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Badanie interakcji z ketokonazolem, silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A4, wykazało znaczne zwiększenie stężenia lerkanidypiny w osoczu (15-krotne zwiększenie pola pod krzywą stężenia leku w czasie, AUC i 8-krotne zwiększenie stężenia maksymalnego C_{max} (S)-enancjomeru lerkanidypiny).

Cyklosporyna

Cyklosporyny i lerkanidypiny nie wolno stosować jednocześnie (patrz punkt 4.3).

Po jednoczesnym podawaniu zaobserwowano zwiększone stężenia obu leków w osoczu. Badanie wśród zdrowych, młodych ochotników nie wykazało żadnych zmian stężenia lerkanidypiny w osoczu, gdy cyklosporyna była podawana 3 godziny po zażyciu lerkanidypiny, niemniej wartość AUC cyklosporyny zwiększała się o 27%. Jednoczesne podawanie lerkanidypiny z cyklosporyną powodowało 3-krotne zwiększenie stężenia lerkanidypiny w osoczu i zwiększenie o 21% wartości AUC cyklosporyny.

Sok grejpfrutowy

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

Podobnie jak w przypadku innych pochodnych dihydropirydyny, spożycie soku grejpfrutowego może hamować metabolizm lerkanidypiny, prowadząc do zwiększenia dostępności ustrojowej lerkanidypiny i nasilonego działania hipotensyjnego.

Alkohol

Należy unikać spożywania alkoholu, ponieważ może on nasilać działanie leków przeciwnadciśnieniowych o działaniu rozszerzającym naczynia (patrz punkt 4.4).

Substraty CYP3A4

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

Leki indukujące CYP3A4

Wymagana jest ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu lerkanidypiny z lekami indukującymi izoenzym CYP3A4, takimi jak leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina, karbamazepina), i ryfampicyną z uwagi na ryzyko osłabienia działania przeciwnadciśnieniowego lerkanidypiny. Z tego względu konieczne jest częstsze niż zwykle kontrolowanie ciśnienia krwi.

Digoksyna

Jednoczesne podawanie 20 mg lerkanidypiny pacjentom długotrwale leczonym β -metylodigoksyną nie wykazało dowodów interakcji farmakokinetycznych. U zdrowych ochotników, którym podawano digoksynę po podaniu 20 mg lerkanidypiny wystąpiło zwiększenie stężenia C_{max} digoksyny średnio o 33%, przy braku istotnych zmian wartości AUC i klirensu nerkowego. Pacjentów otrzymujących jednocześnie digoksynę należy ściśle kontrolować pod kątem objawów klinicznych toksyczności digoksyny.

Midazolam

U ochotników w podeszłym wieku jednoczesne podawanie doustne midazolamu 20 mg nasilało wchłanianie lerkanidypiny (o około 40%) i zmniejszało tempo jego wchłaniania (opóźnienie czasu t_{max} z 1,75 do 3 godzin). Nie stwierdzono żadnych zmian stężenia midazolamu.

Metoprolol

Przy jednoczesnym stosowaniu lerkanidypiny z metoprololem (β -adrenolityk metabolizowany głównie przez wątrobę) dostępność biologiczna metoprololu nie ulegała zmianie, podczas gdy dostępność biologiczna lerkanidypiny zmniejszała się o 50%. Efekt ten był spowodowany zmniejszeniem przepływu krwi przez wątrobę wywołwanym przez β -adrenolityki, stąd też może występować również w przypadku stosowania innych leków z tej grupy. Niemniej jednak lerkanidypinę można bezpiecznie stosować jednocześnie z lekami blokującymi receptory β -adrenergiczne.

Cymetydyna

Jednoczesne podawanie cymetydyny 800 mg raz na dobę nie powoduje znaczących zmian stężenia lerkanidypiny w osoczu, ale po większych dawkach wymagana jest ostrożność ze względu na możliwość zwiększenia się dostępności biologicznej lerkanidypiny, a tym samym nasilenia jej działania hipotensyjnego.

Fluoksetyna

Badanie interakcji z fluoksetyną (inhibitor CYP2D6 i CYP3A4), przeprowadzone u zdrowych ochotników w wieku 65 ± 7 lat (średnia \pm odchylenie standardowe), nie wykazało żadnych klinicznie istotnych zmian farmakokinetyki lerkanidypiny.

Symwastatyna

Podczas wielokrotnego podawania dawek 20 mg lerkanidypiny jednocześnie z 40 mg symwastatyny wartość AUC lerkanidypiny nie ulegała znacznej zmianie, podczas gdy wartość AUC symwastatyny zwiększała się o 56%, a jej głównego czynnego metabolitu, β -hydroksykwasu, o 28%. Jest mało prawdopodobne, aby te zmiany miały znaczenie kliniczne. Nie należy spodziewać się interakcji, jeśli lerkanidypina jest podawana rano, a symwastatyna wieczorem, zgodnie ze wskazaniami dla tych leków.

Warfaryna

Jednoczesne podawanie 20 mg lerkanidypiny zdrowym ochotnikom na czczo nie zmieniało farmakokinetyki warfaryny.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Enalapryl

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE (enalapryl) podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE (enalapryl) jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4)

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po podaniu inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające, niemniej nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Jeśli dalsze leczenie inhibitorem ACE nie jest konieczne, u pacjentek planujących zajście w ciążę należy przejść na inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie inhibitorami ACE należy natychmiast przerwać i, jeśli to właściwe, rozpocząć inne leczenie.

Stwierdzono, że ekspozycja na inhibitor ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży wywiera szkodliwy wpływ na płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodki ludzkie (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). Występujące u matki małowodzie, będące prawdopodobnie objawem osłabienia czynności nerek u płodu, może powodować przykurcze kończyn, deformacje twarzoczaszki i niedorozwój płuc. W przypadku ekspozycji na inhibitor ACE począwszy od drugiego trymestru ciąży zaleca się kontrolne badania ultrasonograficzne czynności nerek i rozwoju czaszki. Niemowlęta, których matki stosowały inhibitory ACE, należy objąć ścisłą obserwacją w kierunku wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Lerkanidypina

Badania lerkanidypiny na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, ale obserwowano je dla innych pochodnych dihydropirydyny.

Nie ma dostępnych żadnych danych klinicznych z ciąż po ekspozycji na lerkanidypinę, dlatego nie zaleca się jej stosowania podczas ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że stosują skuteczne metody antykoncepcji.

Leczenie skojarzone enalaprylem i lerkanidypiną

Nie ma danych dotyczących stosowania enalaprylu maleinianu z lerkanidypiny chlorowodorkiem u kobiet w ciąży lub ich ilość jest ograniczona. Wyniki badań na zwierzętach są niewystarczające w odniesieniu do toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Nie wolno stosować produktu leczniczego Enalapril + Lercanidipine Accord w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w pierwszym trymestrze ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Karmienie piersią

Enalapryl

Ograniczone dane farmakokinetyczne wykazują bardzo małe stężenia w mleku ludzkim (patrz punkt 5.2). Chociaż stężenia te wydają się mieć małe znaczenie kliniczne, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Enalapril + Lercanidipine Accord podczas karmienia piersią wcześniaków oraz niemowląt w pierwszych kilku tygodniach po narodzinach z uwagi na hipotetyczne ryzyko wpływu na układ sercowo-naczyniowy i na nerki oraz z powodu braku wystarczającego doświadczenia klinicznego. W

przypadku kobiet karmiących piersią starsze niemowlęta stosowanie produktu leczniczego Enalapril + Lercanidipine Accord można rozważyć, jeżeli leczenie jest konieczne dla matki, a dziecko będzie obserwowane pod kątem wystąpienia działań niepożądanych.

Lerkanidypina

Nie wiadomo, czy lerkanidypina przenika do mleka ludzkiego.

Leczenie skojarzone enalaprylem i lerkanidypiną

W związku z powyższym nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w okresie karmienia piersią.

Płodność

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami kanału wapniowego zgłaszano odwracalne zmiany biochemiczne w obszarze główki plemników, które utrudniały zapłodnienie. W przypadkach, w których wielokrotne zapłodnienie in vitro kończy się niepowodzeniem i nie można znaleźć innego wyjaśnienia, należy rozważyć możliwość, że przyczyną są antagoniści kanału wapniowego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Enalapril + Lercanidipine Accord wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zalecana jest jednak ostrożność, gdyż mogą występować zawroty głowy, astenia, znużenie, a w rzadkich przypadkach senność (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Enalapril + Lercanidipine Accord oceniano w pięciu, podwójnie ślepych, kontrolowanych badaniach klinicznych oraz w dwóch długoterminowych, otwartych, przedłużonych fazach badań głównych. Ogółem produkt leczniczy Enalapril + Lercanidipine Accord w dawce 10 mg+10 mg, 20 mg+10mg oraz 20 mg+20 mg stosowano u 1141 pacjentów. Działania niepożądane obserwowane podczas leczenia skojarzonego były porównywalne do tych, które obserwowano wcześniej w przypadku stosowania każdego ze składników produktu leczniczego w monoterapii. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych podczas leczenia produktem leczniczym Enalapril + Lercanidipine Accord należały: kaszel (4,03%), zawroty głowy (1,67%) oraz ból głowy (1,67%).

Tabelaryczne zestawianie działań niepożądanych

W poniższej tabeli działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych produktu leczniczego Enalapril + Lercanidipine Accord 10 mg + 10 mg, 20 mg + 10 mg i 20 mg + 20 mg, dla których istnieje ustalony związek przyczynowo-skutkowy zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz konwencji dotyczącej częstości MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

	Często	Niezbyt często	Rzadko
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		Małopłytkowość	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			Nadwrażliwość

	Często	Niezbyt często	Rzadko
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>		Hiperkaliemia	
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Lęk	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Nieukładowe zawroty głowy, ból głowy	Ortostatyczne zawroty głowy (przy zmianie pozycji)	
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>		Układowe zawroty głowy	Szumy w uszach
<i>Zaburzenia serca</i>		Częstoskurcz, kołatanie serca	
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		Nagłe zaczerwienienie twarzy, niedociśnienie	Zapaść naczyniowa
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Kaszel		Suchość w gardle, ból gardła
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		Ból brzucha, zaparcie, nudności	Niestrawność, obrzęk warg, zaburzenia w obrębie języka, biegunka, suchość w jamie ustnej, zapalenie dziąseł
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		Wzrost aktywności enzymów wątrobowych AlAT, AspAT	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		Rumień	Obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy, zapalenie skóry, wysypka, pokrzywka
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>		Ból stawów	
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>		Częstomocz	Oddawanie moczu w nocy, częste oddawanie moczu
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>			Zaburzenia erekcji
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		Astenia, zmęczenie, uczucie gorąca, obrzęk obwodowy	

Działania niepożądane występujące wyłącznie u jednego pacjenta opisano jako rzadkie.

Dodatkowe informacje o poszczególnych składnikach produktu leczniczego

Działania niepożądane zgłaszane w przypadku przyjmowania jednego ze składników (enalaprylu lub lercanidypiny) mogą być również potencjalnie działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Enalapril + Lercanidipine Accord, nawet jeśli nie obserwowano występowania tych działań w badaniach klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

Monoterapia enalaprylem

Działania niepożądane zgłaszane w związku z enalaprylem obejmują:

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość (w tym aplastyczna i hemolityczna)	Neutropenia, zmniejszenie stężenie hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu, małopłytkowość, agranulocytoza, zahamowanie czynności szpiku kostnego, pancytopenia, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, choroby autoimmunologiczne		
Zaburzenia endokrynologiczne						Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Hipokalcemia (patrz punkt 4.4)			
Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia psychiczne		Ból głowy, depresja	Splątanie, senność, bezsenność, nerwowość, parestezje, układowe zawroty głowy	Niezwykłe sny, zaburzenia snu		
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie					
Zaburzenia ucha i błędnika			Szumy w uszach			
Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe	Zawroty głowy	Niedociśnienie (w tym niedociśnienie ortostatyczne), omdlenia, ból	Niedociśnienie ortostatyczne, kołatanie serca, zawał mięśnia sercowego lub zdarzenie	objaw Raynauda		

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
		w klatce piersiowej, zaburzenia rytmu serca, dławica piersiowa, częstoskurcz	naczyniowe mózgu*, potencjalnie wtórne do nadmiernego niedociśnienia u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4).			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Duszność	Wodnisty wyciek z nosa, ból gardła i chrypka, skurcz oskrzeli/astma	Nacieki w płucach, zapalenie błony śluzowej nosa, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych/ kwasochłonne zapalenie płuc		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Biegunka, ból brzucha, zaburzenia smaku	Niedrożność jelita, zapalenie trzustki, wymioty, dyspepsja, zaparcia, jadłowstręt, podrażnienie żołądka, suchość w jamie ustnej, wrzód trawienny	Zapalenie jamy ustnej/aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie języka	Obrzęk naczynioruchowy jelit	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby – wątrobokomórkowe bądź cholestatyczne, zapalenie wątroby, w tym martwica wątroby, zastój żółci (w tym żółtaczka)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, nadwrażliwość/ obrzęk naczynioruchowy: zgłaszano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4)	Obfite pocenie się, świąd, pokrzywka, łysienie	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, złuszczone zapalenie skóry, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, pęcherzyca, erytrodermia		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek, białkomocz	Skąpomocz		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Impotencja	Ginekomastia		

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Zmęczenie	Bolesne skurcze mięśni, nagłe zaczerwienienie, szumy uszne, złe samopoczucie, gorączka			
Badania diagnostyczne		Hiperkaliemia, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi, hiponatremia	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zwiększone stężenie bilirubiny w surowicy		

*Częstości występowania porównywano do częstości występowania w grupie placebo oraz w aktywnej grupie kontrolnej w badaniach klinicznych.

Zgłaszano zespół objawów, który może obejmować niektóre lub wszystkie z następujących objawów: gorączka, zapalenie błony surowiczej, zapalenie naczyń, ból mięśni/zapalenie mięśni, ból stawów/zapalenie stawów, dodatni wynik oznaczenia przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), podwyższony odczyn Biernackiego (OB), eozynofilia i leukocytoza. Może wystąpić wysypka, nadwrażliwość na światło lub inne objawy dermatologiczne.

Monoterapia lerkanidypiną

Reakcje niepożądane na lek najczęściej zgłaszane w kontrolowanych badaniach klinicznych to: ból głowy, zawroty głowy, obrzęki obwodowe, częstoskurcz, kołatanie serca i nagłe zaczerwienienie twarzy; każda z wymienionych reakcji występowała u mniej niż 1% pacjentów.

	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne		Senność	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy		
Zaburzenia serca	Częstoskurcz, kołatanie serca	Dławica piersiowa	
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie twarzy		Omdlenia
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, niestrawność, biegunka, ból brzucha, wymioty	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	
Zaburzenia mięśniowo-		Bóle mięśni	

<i>szkieletowe i tkanki łącznej</i>			
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>		Częste oddawanie moczu	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Obrzęki obwodowe	Zmęczenie, osłabienie	

W spontanicznie przekazywanych doniesieniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane występujące bardzo rzadko (< 1/10 000): przerost dziąseł, odwracalne zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych w surowicy, niedociśnienie, częste oddawanie moczu i ból w klatce piersiowej.

Niektóre pochodne dihydropirydyny mogą rzadko prowadzić do zlokalizowanego bólu zamostkowego lub dławicy piersiowej. Bardzo rzadko u pacjentów z wcześniej stwierdzoną dławicą piersiową odnotowywano zwiększoną częstość, czas trwania lub nasilenie tych ataków. Mogą wystąpić pojedyncze przypadki zawału mięśnia sercowego.

Nie wydaje się, aby lerkanidypina niekorzystnie wpływała na stężenie glukozy we krwi lub stężenie 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, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Po wprowadzeniu produktu leczniczego od obrotu zgłaszano przypadki celowego przedawkowania wymagające hospitalizacji związane z przyjmowaniem enalaprylu i lerkanidypiny w dawkach od 100 mg aż do 1000 mg w każdym z tych przypadków. Zgłaszane objawy (obniżenie ciśnienia skurczowego, rzadkoskurcz, niepokój, senność i ból w okolicy lędźwiowej) mogły być również spowodowane przez jednoczesne przyjęcie dużych dawek innych leków (np. beta-adrenolitycznych).

Objawy przedawkowania enalaprylu i lerkanidypiny w monoterapii

Do najbardziej znaczących dotychczas zgłaszanych objawów przedawkowania enalaprylu należały: ciężka postać niedociśnienia (początek około sześciu godzin po zażyciu tabletek) z jednoczesną blokadą układu renina-angiotensyna i stuporem. Objawy związane z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą obejmować: wstrząs krążeniowy, zaburzenia równowagi elektrolitowej, niewydolność nerek, hiperwentylację, częstoskurcz, kołatanie serca, rzadkoskurcz, zawroty głowy, stany lękowe i kaszel. Po zażyciu 300 mg i 440 mg enalaprylu zgłoszono odpowiednio 100- i 200-krotnie większe stężenia enalaprylatu w surowicy niż zwykle obserwowane dla dawek terapeutycznych.

Podobnie jak w przypadku innych pochodnych dihydropirydyny, można się spodziewać, że przedawkowanie lerkanidypiny spowoduje nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych ze znacznym niedociśnieniem i odruchową tachykardią.

Leczenie przedawkowania enalaprylu i lerkanidypiny w monoterapii

Zalecane leczenie w przypadku przedawkowania enalaprylu polega na podaniu we wlewie dożylnym roztworu soli fizjologicznej. Jeśli wystąpi niedociśnienie, pacjentów należy ułożyć w pozycji jak we wstrząsie. Można również rozważyć leczenie z podaniem angiotensyny II we wlewie dożylnym i (lub) katecholamin, jeśli są dostępne. Jeżeli tabletki zostały zażyte niedawno, należy podjąć działania w celu wyeliminowania enalaprylu (np. wymioty, płukanie żołądka, podanie substancji absorbujących lub siarczanu sodu). Enalaprylat można usunąć z krążenia przez hemodializę (patrz punkt 4.4). W przypadku rzadkoskurczu opornego na leczenie wskazane jest zastosowanie kardiostymulatora. Należy w sposób ciągły kontrolować objawy czynności życiowych oraz stężenia elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

W przypadku ciężkiego niedociśnienia, rzadkoskurczu i utraty przytomności po przedawkowaniu lercanidypiny pomocne może być podtrzymanie krążenia, z podaniem dożylnym atropiny w celu przeciwdziałania rzadkoskurczowi. Z uwagi na przedłużone działanie farmakologiczne lercanidypiny stan układu sercowo-naczyniowego pacjentów, którzy przedawkowali lek, należy kontrolować przez co najmniej 24 godziny. Nie ma informacji dotyczących wartości zastosowania dializy. Lek wykazuje dużą lipofilność, dlatego jest bardzo mało prawdopodobne, aby jego stężenia w osoczu wskazywały czas trwania fazy ryzyka. Dializa może nie być skuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory ACE i antagoniści kanału wapniowego: enalapryl i lercanidypina, kod ATC: C09B02

Enalapril + Lercanidipine Accord to złożony produkt leczniczy zawierający inhibitor ACE (enalapryl) i antagonistę kanału wapniowego (lercanidypina), dwa związki o działaniu obniżającym ciśnienie tętnicze i komplementarnym mechanizmie działania, stosowane w celu kontroli ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.

Enalapryl

Enalaprylu maleinian jest solą maleinianową enalaprylu, pochodną dwóch aminokwasów: L-alaniny i L-proliny. Enzym konwertujący angiotensynę (ACE) to peptydylo-dipeptydaza katalizująca przekształcanie angiotensyny I w angiotensynę II, która powoduje skurcz naczyń. Po wchłonięciu enalapryl jest hydrolizowany do enalaprylatu, który hamuje ACE. Inhibicja ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, prowadząc do nasilenia aktywności reninowej osocza (z powodu wyeliminowania ujemnego sprzężenia zwrotnego uwalniania reniny) i zmniejszenia wydzielania aldosteronu.

ACE jest identyczny jak kininaza II, dlatego enalapryl może również hamować rozkład bradykininy, silnego peptydu powodującego skurcz naczyń. Jednakże rola tego mechanizmu w działaniu terapeutycznym enalaprylu nie została jeszcze poznana.

Mimo że mechanizm obniżania ciśnienia krwi przez enalapryl przypisuje się głównie zachamowaniu układu renina-angiotensyna-aldosteron, enalapryl wykazuje działanie przeciwnadciśnieniowe nawet u pacjentów z małymi stężeniami reniny.

Podawanie enalaprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym zmniejsza ciśnienie krwi zarówno w pozycji na plecach, jak i stojącej, bez istotnego zwiększenia częstości skurczów serca.

Niedociśnienie objawowe przy zmianie pozycji jest rzadkie. U niektórych pacjentów osiągnięcie optymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi może wymagać kilku tygodni leczenia. Nagłe odstawienie enalaprylu nie powoduje gwałtownego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi.

Skuteczne hamowanie aktywności ACE zwykle następuje w ciągu 2 do 4 godzin po podaniu doustnym pojedynczej dawki enalaprylu. Działanie przeciwnadciśnieniowe zwykle pojawia się po godzinie, a maksymalne obniżenie ciśnienia krwi obserwuje się 4 do 6 godzin po podaniu. Czas działania jest zależny od dawki, ale dla zalecanych dawek wykazano, że działanie przeciwnadciśnieniowe i hemodynamiczne utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny.

Badania hemodynamiczne u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym wykazały, że obniżeniu ciśnienia krwi towarzyszyło zmniejszenie oporu tętnic obwodowych i wzrost pojemności minutowej serca, a częstość skurczów serca ulegała niewielkiej zmianie lub nie zmieniała się w ogóle. Po podaniu enalaprylu zwiększał się nerkowy przepływ krwi, podczas gdy wskaźnik przesączania kłębuszkowego pozostawał niezmienny. Nie stwierdzono objawów zatrzymania sodu lub wody. Natomiast u pacjentów z małym wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego przed rozpoczęciem leczenia wskaźnik ten zwykle wzrastał.

W krótkotrwałych badaniach klinicznych pacjentów z chorobą nerek, z towarzyszącą cukrzycą i bez cukrzycy, po zażyciu enalaprylu obserwowano zmniejszenie albuminurii i wydalania z moczem IgG oraz zmniejszenie stężenia białka całkowitego w moczu.

Dwa duże, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *Ongoing Telmestartan 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 sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków powyższe wyniki mają również 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 sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w porównaniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie działań niepożądanych, w tym ciężkich (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) w porównaniu do grupy placebo.

Lerkanidypina

Lerkanidypina jest antagonistą kanału wapniowego z grupy dihydropirydyny i hamuje przezłonowy napływ jonów wapnia do serca i mięśni gładkich. Mechanizm działania hipotensyjnego polega na bezpośrednim wpływie zwiotczającym mięśnie gładkie naczyń, co prowadzi do zmniejszenia całkowitego oporu obwodowego.

Pomimo krótkiego okresu półtrwania w osoczu lerkanidypina wykazuje przedłużone działanie przeciwnadciśnieniowe ze względu na wysoki współczynnik podziału błony oraz jest pozbawiona działania inotropowo ujemnego z uwagi na jej wysoką selektywność naczyniową.

Rozszerzenie naczyń wywoływane przez lerkaniidypinę pojawia się stopniowo, dlatego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym rzadko obserwuje się ostre niedociśnienie z odruchową tachykardią.

Podobnie jak w przypadku innych asymetrycznych pochodnych 1,4-dihydropirydyny, działanie przeciwnadciśnieniowe lerkaniidypiny jest głównie wynikiem działania jej (S)-enancjomeru.

Enalapryl i lerkaniidypina

Jednoczesne stosowanie tych substancji czynnych wykazuje działanie addycyjne w zakresie działania przeciwnadciśnieniowego, obniżając ciśnienie tętnicze krwi w większym stopniu niż każdy ze składników stosowanych w monoterapii.

W podstawowym, rozszerzonym badaniu klinicznym fazy III, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby wśród 342 pacjentów, bez odpowiedzi na leczenie lerkaniidypiną w dawce 10 mg (definiowanej jako rozkurczone ciśnienie krwi w pozycji siedzącej [SDBP] 95–114 i skurczone ciśnienie krwi w pozycji siedzącej [SSBP] 140–189 mmHg), zmniejszenie SSBP pod koniec okresu dawkowania było większe o 5,4 mmHg u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone: 10 mg enalaprylu z 10 mg lerkaniidypiny, w porównaniu do 10 mg lerkaniidypiny w monoterapii, po 12 tygodniach leczenia metodą podwójnie ślepej próby (-7,7 mmHg w por. do -2,3 mmHg, $p < 0,001$). Również zmniejszenie SDBP pod koniec okresu dawkowania było o 2,8 mmHg większe w przypadku leczenia skojarzonego w porównaniu do monoterapii (odpowiednio -7,1 mmHg i -4,3 mmHg, $p < 0,001$). Wskaźniki odpowiedzi na leczenie były znacząco większe dla leczenia skojarzonego w porównaniu do monoterapii: odpowiednio 41% i 24% ($p < 0,001$) dla SSBP oraz 35% i 24% ($p = 0,032$) dla SDBP. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła normalizacja SSBP (odpowiednio 39% i 22%, $p < 0,001$) oraz SDBP (odpowiednio 29% i 19%, $p = 0,023$), był istotnie większy dla leczenia skojarzonego w porównaniu do monoterapii. W długofalowej fazie obserwacyjnej powyższego badania, prowadzonej metodą otwartej próby dozwolone było zwiększenie dawki do skojarzenia 20 mg enalaprylu+10 mg lerkaniidypiny, jeśli ciśnienie tętnicze utrzymywało się $> 140/90$ mmHg: zwiększenie dawki nastąpiło u 133/221 pacjentów, a SDBP uległo normalizacji po zwiększeniu dawki w 1/3 z tych przypadków.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie zaobserwowano żadnych interakcji farmakokinetycznych przy jednoczesnym podawaniu enalaprylu i lerkaniidypiny.

Właściwości farmakokinetyczne enalaprylu

Wchłanianie

Enalapryl jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym, a maksymalne stężenie w osoczu występuje w ciągu godziny. Na podstawie wyników zawartości leku w moczu stwierdzono, że zakres wchłaniania enalaprylu z podanego doustnie enalaprylu maleinianu wynosi około 60%. Na wchłanianie podanego doustnie enalaprylu nie ma wpływu obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym.

Dystrybucja

Po wchłonięciu podanego drogą doustną enalaprylu następuje szybka i rozległa hydroliza leku do enalaprylatu, będącego silnym inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę. Maksymalne stężenia enalaprylatu w surowicy występują około 4 godziny po doustnym przyjęciu maleinianu enalaprylu. Skuteczny okres półtrwania dla kumulacji enalaprylatu po wielokrotnym podaniu dawek doustnych enalaprylu wynosi 11 godzin. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek stan stacjonarny stężenia enalaprylatu w osoczu osiągnano po czterech dniach leczenia.

W zakresie klinicznie istotnych stężeń stopień wiązania się enalaprylatu z białkami osocza ludzkiego nie przekracza 60%.

Metabolizm

Poza przemianą w enalaprylat nie ma dowodów znaczącego metabolizmu enalaprylu.

Eliminacja

Wydalanie enalaprylatu następuje głównie przez nerki. Głównymi składnikami wykrywanymi w moczu są enalaprylat, stanowiący około 40% dawki i enalapryl w postaci niezmienionej (około 20%).

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek ekspozycja na enalapryl i enalaprylat jest zwiększona. U pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 40–60 ml/min) wartość AUC enalaprylatu w stanie stacjonarnym po podaniu dawki 5 mg raz na dobę była około dwukrotnie większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) wartość AUC wzrastała około 8-krotnie. Skuteczny okres półtrwania enalaprylatu po wielokrotnym podaniu dawek enalaprylu maleinianu jest dłuższy na tym poziomie niewydolności nerek, a czas do osiągnięcia stanu stacjonarnego wydłuża się (patrz punkt 4.2).

Enalaprylat można usunąć z krążenia ogólnego przez hemodializę. Klirens dializy wynosi 62 ml/min.

Karmienie piersią

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 20 mg pięciu kobietom po porodzie średnie maksymalne stężenie enalaprylu w mleku ludzkim wynosiło 1,7 $\mu\text{g/l}$ (przedział od 0,54 do 5,9 $\mu\text{g/l}$) po upływie 4 do 6 godzin od przyjęcia leku. Średnie maksymalne stężenie enalaprylatu w mleku ludzkim wynosiło 1,7 $\mu\text{g/l}$ (przedział od 1,2 do 2,3 $\mu\text{g/l}$); stężenia maksymalne odnotowywano w różnych porach w okresie 24 godzin. Przy zastosowaniu danych dotyczących maksymalnych stężeń leku w mleku ludzkim szacuje się, że dziecko karmione wyłącznie piersią otrzymałoby maksymalnie około 0,16% dawki dostosowanej do masy ciała matki. U kobiety przyjmującej doustnie enalapryl w dawce 10 mg na dobę przez 11 miesięcy maksymalne stężenie enalaprylu w mleku wynosiło 2 $\mu\text{g/l}$ po upływie 4 godzin od przyjęcia leku, a maksymalne stężenie enalaprylatu wynosiło 0,75 $\mu\text{g/l}$ około 9 godzin po przyjęciu leku. Całkowita ilość enalaprylu i enalaprylatu w mleku ludzkim mierzona w okresie 24 godzin wynosiła odpowiednio 1,44 $\mu\text{g/l}$ i 0,63 $\mu\text{g/l}$. Stężenie enalaprylatu w mleku ludzkim było niewykrywalne ($< 0,2$ $\mu\text{g/l}$) po upływie 4 godzin od przyjęcia pojedynczej dawki 5 mg enalaprylu u jednej z kobiet i dawki 10 mg u dwóch kobiet; nie określono stężenia enalaprylu.

Właściwości farmakokinetyczne lerkanidypiny

Wchłanianie

Lerkanidypina jest całkowicie wchłaniana po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenia w osoczu krwi po około 1,5–3 godzinach.

Dwa enancjomery lerkanidypiny wykazują podobny profil stężeń w osoczu: czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu jest jednakowy, a maksymalne stężenie w osoczu i wartość AUC są średnio 1,2-krotnie większe dla (S)-enancjomeru. Okresy półtrwania dwóch enancjomerów są zasadniczo jednakowe. Nie obserwuje się wzajemnej przemiany dwóch enancjomerów *in vivo*.

Z uwagi na duży efekt pierwszego przejścia bezwzględna dostępność biologiczna doustnie podawanej lerkanidypiny nie na czczo wynosi około 10%. U zdrowych ochotników dostępność biologiczna po zażyciu na czczo jest jednak zmniejszona do 1/3.

Doustna dostępność lerkanidypiny zwiększa się 4-krotnie, gdy lek zostanie przyjęty do 2 godzin po posiłku o dużej zawartości tłuszczów. Z tego powodu lek należy przyjmować przed posiłkami.

Dystrybucja

Dystrybucja z osocza do tkanek i narządów jest szybka i rozległa.

Stopień wiązania się lerkanidypiny z białkami osocza przekracza 98%. Stężenia białek osocza są mniejsze u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, dlatego stężenie wolnej frakcji leku może być większe.

Metabolizm

Lerkanidypina jest silnie metabolizowana przez izoenzym CYP3A4; w moczu i w kale nie stwierdza się obecności substancji macierzystej. Lerkanidypina jest przekształcana głównie w nieczynne metabolity, a około 50% dawki jest wydalane w moczu.

Doświadczenia *in vitro* z mikrosomami wątroby ludzkiej wykazały, że lerkanidypina w niewielkim stopniu hamuje dwa enzymy CYP3A4 i CYP2D6 w stężeniach 160- i 40-krotnie większych niż maksymalne stężenia w osoczu osiągnięte po podaniu dawki 20 mg.

Ponadto, badania interakcji na ludziach wykazały, że lerkanidypina nie zmienia stężeń midazolamu w osoczu (typowy substrat CYP3A4) ani metoprololu (typowy substrat CYP2D6). Nie należy się zatem spodziewać, że w dawkach terapeutycznych lerkanidypina będzie hamować biotransformację leków metabolizowanych przez izoenzym CYP3A4 lub CYP2D6.

Eliminacja

Eliminacja leku następuje zasadniczo w drodze biotransformacji.

Obliczono średni końcowy okres półtrwania 8–10 godzin; z uwagi na duży stopień wiązania z błonami lipidowymi aktywność terapeutyczna utrzymuje się przez 24 godziny. Po wielokrotnym podaniu nie obserwowano kumulacji.

Liniowość lub nieliniowość

Podanie doustne lerkanidypiny prowadzi do stężeń w osoczu, które nie są wprost proporcjonalne do dawki (nieliniowa farmakokinetyka). Po podaniu dawek 10 mg, 20 mg lub 40 mg maksymalne stężenia w osoczu osiągały stosunek 1:3:8, a pola pod krzywymi stężenia w osoczu w czasie osiągały stosunek 1:4:18, co sugeruje progresywne nasycanie metabolizmu podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Zgodnie z powyższym dostępność leku rośnie wraz ze zwiększaniem dawki.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

Wykazano, że farmakokinetyka lerkanidypiny u pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek lub łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby jest podobna do farmakokinetyki obserwowanej w ogólnej populacji pacjentów. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów dializowanych stwierdzono większe stężenia leku (około 70%). U pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby ustrojowa dostępność biologiczna lerkanidypiny jest prawdopodobnie zwiększona, gdyż lek jest prawidłowo silnie metabolizowany w wątrobie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Produkt leczniczy złożony z enalaprylu i lerkanidypiny

Potencjalną toksyczność produktu leczniczego złożonego z enalaprylu i lerkanidypiny o stałych proporcjach zbadano na szczurach po doustnym podawaniu przez okres do 3 miesięcy i w dwóch testach genotoksyczności. Leczenie skojarzone nie zmieniało profilu toksykologicznego poszczególnych składników.

Dla poszczególnych składników leku, enalaprylu i lerkanidypiny, dostępne są następujące dane:

Enalapryl

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

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję sugerują, że enalapryl nie wpływa na płodność i zdolności rozrodcze szczurów i nie jest teratogeny. W badaniu, w ramach którego samicom szczurów podawano dawkę przed okresem parzenia do okresu ciąży, wystąpiła zwiększona częstość zgonów młodych w trakcie laktacji. Wykazano, że enalapryl przenika przez łożysko i jest wydzielany do mleka. Wykazano, że inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę jako klasa leków wywołują działania niepożądane w zakresie opóźnionego rozwoju płodu, prowadząc do zgonów i wad rozwojowych płodów, w szczególności dotyczących czaszki. Zgłaszano również toksyczne działanie na płód, opóźnienie wzrostu wewnątrz macicy i przetrwały przewód tętniczy. Uważa się, że te nieprawidłowości rozwojowe są częściowo spowodowane bezpośrednim działaniem inhibitorów ACE na układ renina-angiotensyna płodów, a częściowo niedokrwieniem wynikającym z niedociśnienia u matki i zmniejszeniem przepływu krwi między płodem i łożyskiem oraz dostarczania płodowi tlenu i (lub) składników odżywczych.

Lerkanidypina

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii, 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 zaobserwowano w długofalowych badaniach na szczurach i psach, były związane, bezpośrednio lub pośrednio, ze znanymi działaniami dużych dawek antagonistów kanału wapniowego, głównie odzwierciedlając zbyt nasiloną aktywność farmakodynamiczną.

Leczenie lerkanidypiną nie wpływało na płodność ani ogólne zdolności rozrodcze u szczurów, ale w dużych dawkach wywoływało poronienia przed i po zagnieżdżeniu oraz opóźnienie rozwoju płodu. Nie stwierdzono żadnych dowodów działania teratogennego u szczurów i królików, niemniej dla innych pochodnych dihydropirydyny obserwowano działanie teratogenne u zwierząt. Lerkanidypina wywoływała dystocję przy podawaniu w dużej dawce (12 mg/kg mc./dobę) w trakcie porodu.

Nie zbadano dystrybucji lerkanidypiny i (lub) jej metabolitów u ciężarnych zwierząt ani ich przenikania do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

Powidon K30

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Sodu wodorowęglan

Otoczka tabletki

Opadry II white 85F18422 zawierająca:

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania blistrowe: Al/OPA/PVC/AL

Wielkości opakowań: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98 i 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23095

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.04.2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.03.2019