

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Elernap, 10 mg + 10 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg enalaprylu maleinianu (*Enalaprili maleas*) (co odpowiada 7,64 mg enalaprylu) i 10 mg lerkaniidypiny chlorowodoru (*Lercanidipini hydrochloridum*) (co odpowiada 9,44 mg lerkaniidypiny).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna, sól

Każda tabletki powlekana zawiera 317 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Białe, okrągłe, lekko dwuwypukłe tabletki powlekane, ze ściętymi krawędziami, o średnicy 10 mm

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów, których ciśnienie tętnicze nie jest dostatecznie kontrolowane podczas stosowania samej lerkaniidypiny w dawce 10 mg.

Nie należy stosować produktu złożonego Elernap 10 mg + 10 mg w początkowym leczeniu nadciśnienia tętniczego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

W przypadku pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania samej lerkaniidypiny w dawce 10 mg, można zwiększyć dawkę do 20 mg lerkaniidypiny w monoterapii lub zastosować produkt złożony Elernap o mocy 10 mg + 10 mg.

Wskazane jest indywidualne dostosowanie dawki poszczególnych składników. Jeśli istnieją wskazania klinicznie, można rozważyć bezpośrednią zmianę z monoterapii na produkt złożony.

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

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

##### *Dzieci i młodzież*

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Elernap u dzieci i młodzieży w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Produkt leczniczy Elernap jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) lub u pacjentów w trakcie hemodializy (patrz punkty 4.3 i 4.4). Rozpoczynając leczenie pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym (klirens kreatyniny: 30-60 ml/min) zaburzeniem czynności nerek, należy zachować szczególną ostrożność.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Elernap jest przeciwwskazany w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności wątroby. Rozpoczynając leczenie pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, należy zachować szczególną ostrożność.

#### Sposób podawania

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

- produkt leczniczy najlepiej przyjmować rano, co najmniej 15 minut przed śniadaniem,
- tabletek nie należy popijać sokiem grejpfrutowym (patrz punkty 4.3 i 4.5).

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Produktu leczniczego Elernap nie należy stosować w następujących przypadkach:

- nadwrażliwości na inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) lub antagonistów wapnia należących do grupy dihydropirydyn lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- obrzęku naczynioruchowego związanego z wcześniejszym leczeniem inhibitorami ACE w wywiadzie;
- dziedzicznego lub idiopatycznego obrzęku naczynioruchowego;
- drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4 i 4.6);
- zwężenia drogi odpływu z lewej komory, w tym zwężenie zastawki aortalnej;
- nieleczzonej zastoinowej niewydolności serca;
- niestabilnej dusznicy bolesnej;
- przed upływem miesiąca od zawału mięśnia sercowego;
- ciężkiego zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), w tym u pacjentów w trakcie hemodializy;
- ciężkiego zaburzenia czynności wątroby;
- jednoczesnego stosowania:
  - silnych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkt 4.5),
  - cyklosporyny (patrz punkt 4.5),
  - soku grejpfrutowego (patrz punkt 4.5);
- jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Elernap z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR<60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.5 i 5.1);
- jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartanem: nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Elernap wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz także punkty 4.4 i 4.5).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Niedociśnienie objawowe

Niedociśnienie objawowe rzadko obserwuje się u pacjentów z nadciśnieniem bez powikłań. W przypadku pacjentów zażywających enalapryl objawowe niedociśnienie jest bardziej prawdopodobne jeśli u pacjenta wystąpił niedobór objętości płynów, np. w wyniku leczenia moczopędnego,

dietetycznych ograniczeń w przyjmowaniu soli, dializoterapii, biegunki lub wymiotów (patrz punkt 4.5 i 4.8). Objawowe niedociśnienie obserwowano u pacjentów z niewydolnością serca, związaną lub nie z niewydolnością nerek. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z niewydolnością serca w stopniu ciężkim, powodującym stosowanie dużych dawek diuretyków pętlowych, hiponatremię lub zaburzenie czynności nerek. W przypadku tych pacjentów należy rozpocząć leczenie pod opieką lekarza i prowadzić uważną obserwację po każdym dostosowaniu dawki enalaprylu i (lub) leku moczopędnego. Podobne zalecenia dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą naczyniową mózgu, u których nadmierne zmniejszenie ciśnienia krwi może spowodować wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub incydentu naczyniowo-mózgowego.

W razie wystąpienia niedociśnienia pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na wznak oraz, w razie konieczności, otrzymać dożylny wlew soli fizjologicznej. Przemijająca reakcja hipotensyjna nie stanowi przeciwwskazania do dalszego podawania leku, które powinno przebiegać bez komplikacji, kiedy ciśnienie krwi ulegnie podwyższeniu wskutek zwiększenia objętości płynów.

U niektórych pacjentów z niewydolnością serca i normalnym lub niskim ciśnieniem krwi po zastosowaniu enalaprylu może wystąpić dodatkowe obniżenie ogólnoustrojowego ciśnienia krwi. Efekt ten przewidziano i zazwyczaj nie stanowi on podstawy do przerwania leczenia. Jeżeli wystąpią objawy niedociśnienia, konieczne może być zmniejszenie dawki i (lub) przerwanie stosowania enalaprylu i (lub) diuretyku.

#### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

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

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

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

#### Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z hiperaldosteronizmem pierwotnym na ogół nie reagują na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z związku z tym, nie zaleca się stosowania tego produktu w tej grupie pacjentów.

#### Zespół chorego węzła zatokowego

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

#### Zaburzenia czynności lewej komory serca oraz choroba niedokrwienna serca

Chociaż kontrolowane badania hemodynamiczne nie wykazały zaburzeń czynności komór, należy zachować ostrożność w leczeniu pacjentów z zaburzeniem czynności lewej komory serca preparatami blokującymi kanały wapniowe. Sugeruje się, że u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca leczonych z zastosowaniem krótko działających pochodnych dihydropirydyny występuje podwyższone ryzyko komplikacji sercowo-naczyniowych. Chociaż lerkanidypina jest lekiem długo działającym, w przypadku tych pacjentów zalecane jest zachowanie ostrożności.

W rzadkich przypadkach niektóre leki z grupy dihydropirydyn mogą powodować ból w okolicy przedsercowej lub dusznicę bolesną. Bardzo rzadko u pacjentów z dusznicą bolesną może wzrosnąć częstotliwość, czas trwania lub intensywność tych napadów. Zaobserwowano odosobnione przypadki zawału mięśnia sercowego (patrz punkt 4.8).

### Stosowanie w zaburzeniach czynności nerek

Należy zachować szczególną ostrożność podczas rozpoczynania leczenia enalaprylem pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Rutynowa kontrola stężenia potasu i kreatyniny stanowi część standardowej praktyki medycznej u pacjentów z niewydolnością nerek. Niewydolność nerek w związku ze stosowaniem enalaprylu została zaobserwowana głównie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub współistniejącą chorobą nerek, w tym zwężeniem tętnicy nerkowej. Niewydolność nerek związana z terapią enalaprylem zazwyczaj ustępuje, jeżeli nastąpi wczesne rozpoznanie i wprowadzone zostanie odpowiednie leczenie.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem, u których wcześniej nie występowała choroba nerek, nastąpiło podwyższenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi podczas równoczesnego stosowania enalaprylu i leku moczopędnego. Konieczne może być obniżenie dawki i (lub) przerwanie stosowania enalaprylu i (lub) diuretyku. Sytuacja ta może wskazywać na współistniejące zwężenie tętnicy nerkowej (patrz punkt 4.4 „Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe”).

### Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia oraz niewydolności nerek u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy pojedynczej czynnej nerki, którzy leczeni są inhibitorami konwertazy angiotensyny. Utrata czynności nerek może nastąpić przy niewielkich zmianach w poziomie kreatyniny w surowicy. U tych pacjentów leczenie należy rozpocząć pod ścisłą kontrolą lekarza, stosując małe dawki, zachowując ostrożność przy ich zwiększaniu oraz obserwując czynność nerek.

### Przeszczepienie nerki

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

### Niewydolność wątroby

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

W rzadko występujących przypadkach inhibitory konwertazy angiotensyny mogą wywoływać syndrom zaczynający się od żółtaczki cholestatycznej lub zapalenia wątroby i prowadzący do piorunującej martwicy wątroby, a czasami do śmierci. Mechanizm tej reakcji nie został jeszcze zbadany. Pacjenci leczeni inhibitorami konwertazy angiotensyny, u których wystąpiła żółtaczka lub znaczne podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych, powinni odstawić lek i poddać się odpowiedniemu leczeniu.

### Neutropenia i agranulocytoza

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE zgłaszano występowanie neutropenii, agranulocytozy, trombocytopenii i anemii. Neutropenia występuje rzadko u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka. Enalapryl powinien być stosowany z niezwykłą ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, poddawanych terapii immunosupresyjnej, leczeniu allopurynolem lub prokainamidem, lub pacjentów, u których te czynniki ryzyka wystąpią w połączeniu, w szczególności gdy towarzyszy im zaburzenie czynności nerek. U niektórych pacjentów rozwinęło się ciężkie zakażenie, które w kilku przypadkach było odporne na intensywną antybiotykoterapię. Jeśli enalapryl jest stosowany u tych pacjentów, zaleca się okresowe kontrolowanie liczby białych krwinek, a pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności zgłaszania wszelkich objawów zakażenia.

### Nadwrażliwość i obrzęk naczynioruchowy

Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, ust, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani został sporadycznie zaobserwowany u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym enalaprylem. Reakcja ta może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach enalapryl powinien zostać bezzwłocznie odstawiony, a pacjent poddany obserwacji aż do całkowitego

ustąpienia objawów. Nawet w przypadku, gdy występuje jedynie obrzęk języka, bez niewydolności oddechowej, u pacjenta może być konieczna przedłużona obserwacja, ponieważ leczenie z zastosowaniem leków przeciwhistaminowych i kortykosteroidów może się okazać niewystarczające.

Zgłoszono bardzo rzadko występujące przypadki zgonu spowodowane obrzękiem naczynioruchowym, obrzękiem krtani lub języka. U pacjentów z obrzękiem języka, głośni lub krtani prawdopodobne jest wystąpienie niedrożności dróg oddechowych, zwłaszcza u osób po operacji dróg oddechowych. Gdy obrzęk obejmuje język, głośnię lub krtani, uniemożliwiając oddychanie, należy niezwłocznie podjąć odpowiednie leczenie, które obejmuje podskórne podanie roztworu epinefryny 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i (lub) udrożnienie dróg oddechowych.

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

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

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu Elernap. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Elernap wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5). Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną u pacjentów przyjmujących inhibitor ACE.

#### Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania na jad owadów

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

#### Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL

Bardzo rzadko ciężkie, zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne mogą wystąpić u pacjentów przyjmujących inhibitory konwertazy angiotensyny podczas aferezy LDL. Można uniknąć takich reakcji przez odstawienie inhibitorów konwertazy angiotensyny każdorazowo przed aferezą.

#### Hipoglikemia

Pacjentów z cukrzycą leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną i rozpoczynających leczenie z wykorzystaniem inhibitora konwertazy angiotensyny należy poinstruować, aby starannie kontrolowali hipoglikemię, zwłaszcza podczas pierwszego miesiąca stosowania produktu złożonego (patrz punkt 4.5).

#### Kaszel

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

#### Operacje i znieczulenie ogólne

U pacjentów poddawanych dużym zabiegom operacyjnym lub otrzymujących znieczulenie przy użyciu środków wywołujących niedociśnienie, enalapryl blokuje tworzenie angiotensyny II, wtórnie

do kompensacyjnego uwalniania reniny. W razie wystąpienia niedociśnienia, którego przyczyną jest powyższy mechanizm, leczenie może obejmować zwiększenie objętości płynów.

### Hiperkaliemia

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii to: niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, podeszły wiek (>70 lat), cukrzyca, zaburzenia towarzyszące, zwłaszcza odwodnienie, ciężka dekompensacja serca, kwasica metaboliczna oraz jednoczesne przyjmowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementów potasu i substytutów soli kuchennej zawierających potas, a także innych leków zwiększających stężenie potasu w surowicy (np. heparyna, trimetoprim lub kotrimoksazol, będący skojarzeniem trimetoprimu i sulfametoksazolu), a zwłaszcza leczenie antagonistami aldosteronu lub antagonistami receptora angiotensyny II. Stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu lub substytutów soli kuchennej zawierających potas, w szczególności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy.

Hiperkaliemia może powodować ciężkie zaburzenia rytmu serca, czasem zakończone zgonem. Leki moczopędne oszczędzające potas i antagonistów receptora angiotensyny II należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek. 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

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

### Induktory CYP3A4

Induktory CYP3A4, takie jak leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina, karbamazepina) oraz ryfampicyna mogą wpływać ograniczająco na stężenie lerkandypiny w surowicy, zatem skuteczność produktu leczniczego może być niższa niż oczekiwana (patrz punkt 4.5).

### Różnice etniczne

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

### Ciąża

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Elernap w okresie ciąży.

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

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

### Karmienie piersią

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

### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność tego połączenia leków nie zostały wykazane w leczeniu dzieci.

### Alkohol

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

### Laktoza

Elernap zawiera laktozę jednowodną, nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkach, to znaczy, że produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego Elernap może zostać wzmocnione przez inne leki obniżające ciśnienie krwi, takie jak leki moczopędne, beta-adrenolityki, alfa-adrenolityki i inne substancje.

Ponadto zaobserwowano następujące interakcje z poszczególnymi składnikami produktu złożonego:

### ***Enalaprylu maleinian***

#### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

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

#### Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli kuchennej zawierające potas

Inhibitory ACE zmniejszają utratę potasu wywołaną przez leki moczopędne. Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w zakresie wartości prawidłowych, u niektórych pacjentów leczonych enalaprylem może wystąpić hiperkaliemia.

Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub substytuty soli kuchennej zawierające potas mogą prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podając Elernap jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim+sulfametoksazol), ponieważ wiadomo, że trimetoprim działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amiloryd. Dlatego nie zaleca się leczenia skojarzonego lekiem Elernap i wymienionymi wyżej lekami. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane z powodu stwierdzonej hipokaliemii, należy je podawać z zachowaniem ostrożności i często kontrolować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

### Lit

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

### Leki przeciwcukrzycowe

Wyniki badań epidemiologicznych sugerują, że jednoczesne podawanie inhibitorów ACE oraz leków przeciwcukrzycowych (insuliny, doustnych środków hipoglikemicznych) może wzmacniać działanie obniżające stężenie glukozy we krwi, doprowadzając do hipoglikemii. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego zjawiska zdaje się być większe w pierwszych tygodniach leczenia łączonego i u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.4 i 4.8).

#### Diuretyki (diuretyki tiazydowe lub pętłowe)

Wcześniejse leczenie dużymi dawkami diuretyków może powodować zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej oraz ryzyko hipotensji przy włączeniu enalaprylu (patrz punkt 4.4). Niedociśnienie można zmniejszyć poprzez zaprzestanie podawania leku moczopędnego, zwiększenie objętości płynów lub spożycia soli lub poprzez stosowanie małej dawki enalaprylu na początku leczenia.

#### Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Jednoczesne podawanie tych leków może zwiększać działanie hipotensyjne enalaprylu. Jednoczesne podawanie nitrogliceryny i innych nitratów lub innych leków rozszerzających naczynia może powodować dalszą redukcję ciśnienia krwi.

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

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

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

#### Alkohol

Alkohol nasila działanie hipotensyjne inhibitorów ACE.

#### Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpowrotkowe, środki znieczulające i narkotyki

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

#### Sympatykomimetyki

Sympatykomimetyki mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

#### Kwas acetylosalicylowy, leki przeciwzakrzepowe i beta-adrenolityki

Enalapryl można bez problemu stosować równocześnie z kwasem acetylosalicylowym (w dawkach dostosowanych do profilaktyki sercowo-naczyniowej), lekami przeciwzakrzepowymi oraz beta-adrenolitykami.

#### Produkt złożony zawierający sakubitryl i walsartan

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### Inhibitory mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus)

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).



### Wildagliptyna

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z wildagliptyną może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

### Racekadotryl

Inhibitory ACE (np. peryndopryl) mogą powodować obrzęk naczynioruchowy. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem (lekiem stosowanym w ostrej bieguncie) może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

### Cyklosporyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i cyklosporyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

### Heparyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i heparyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

### Kotrimoksazol (trimetoprim+sulfametoksazol)

Pacjenci przyjmujący jednocześnie kotrimoksazol (trimetoprim+sulfametoksazol) mogą być narażeni na zwiększone ryzyko hiperkaliemii (patrz punkt 4.4).

### Złoto

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

## ***Lerkanidypina***

### Inhibitory CYP3A4

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

Równoczesne stosowanie lerkanidypiny oraz silnych inhibitorów CYP3A4 (np. ketokonazolu, itrakonazolu, rytonawiru, erytromycyny, troleandomycyny) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

W badaniu interakcji z ketokonazolem, silnym inhibitorem CYP3A4, wykazano znaczne zwiększenie stężenia lerkanidypiny w osoczu (15-krotne zwiększenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu (AUC) oraz 8-krotne zwiększenie  $C_{max}$  enancjomeru S-lerkanidypiny).

### Cyklosporyna

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

W wyniku równoczesnego stosowania zaobserwowano podwyższone stężenie w osoczu obu leków. W badaniu z udziałem zdrowych, młodych ochotników nie wykazano zmian w stężeniu lerkanidypiny w osoczu, gdy cyklosporynę zażywano 3 godziny po przyjęciu lerkanidypiny, jednak AUC cyklosporyny wzrosło o 27%. Równoczesne stosowanie cyklosporyny i lerkanidypiny spowodowało 3-krotne zwiększenie stężenia lerkanidypiny w osoczu oraz 21% wzrost AUC cyklosporyny.

### Sok grejpfrutowy

Lerkanidypiny nie należy popijać sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.3).

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

### Alkohol

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

### Substraty CYP3A4

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

### Induktory CYP3A4

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

### Digoksyna

Nie wykazano interakcji farmakokinetycznej w wyniku stosowania 20 mg lerkanidypiny u pacjentów leczonych stale beta-metyldigoksyną. U zdrowych ochotników leczonych digoksyną po podaniu 20 mg lerkanidypiny zaobserwowano wzrost  $C_{max}$  digoksyny o 33%, podczas gdy ani AUC, ani klirens nerkowy nie uległy znaczącej zmianie. Pacjentów przyjmujących równocześnie digoksynę należy uważnie obserwować, czy nie wystąpią u nich kliniczne objawy zatrucia digoksyną.

### Midazolam

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

### Metoprolol

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

### Cymetydyna

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

### Fluoksetyna

Badanie interakcji z fluoksetyną (inhibitorem CYP 2D6 oraz CYP3A4) przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników w wieku 65 lat  $\pm$  7 (średnia  $\pm$  s.d.) nie wykazało klinicznie istotnych zmian w farmakokinetyce lerkanidypiny.

### Symwastatyna

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

### Warfaryna

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

### Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie z udziałem osób dorosłych.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

#### *Enalapryl*

Stosowanie inhibitorów ACE (enalapryl) nie jest zalecane w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE (enalapryl) jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

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

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

Występujące u matki małowodzie, będące prawdopodobnie objawem osłabienia czynności nerek u płodu, może powodować przykurcze kończyn, deformacje twarzoczaszki i niedorozwój płuc.

Jeśli narażenie na inhibitor ACE miało miejsce od drugiego trymestru ciąży, należy przeprowadzić badanie ultrasonograficzne czynności nerek i budowy czaszki u płodu.

Niemowlęta matek, które przyjmowały inhibitory ACE, powinny być poddane obserwacji z powodu ryzyka niedociśnienia (patrz również punkty 4.3 i 4.4).

#### *Lerkanidypina*

W badaniach nad lerkanidypiną przeprowadzonych na zwierzętach nie wykazano działania teratogennego, jednak zaobserwowano je w przypadku innych komponentów dihydropirydyny.

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania lerkanidypiny w ciąży, a zatem nie zaleca się stosowania lerkanidypiny u kobiet w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

#### *Enalapryl i lerkanidypina stosowane w skojarzeniu*

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

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

### Karmienie piersią

#### *Enalapryl*

Ograniczone dane farmakokinetyczne wykazują bardzo małe stężenie enalaprylu w mleku kobiecym (patrz punkt 5.2). Chociaż stężenie to zdaje się być nieistotne klinicznie, stosowanie leku Elernap w okresie karmienia piersią nie jest zalecane w przypadku wcześniaków oraz w ciągu pierwszych tygodni po urodzeniu, ze względu na hipotetyczne zagrożenie oddziaływania leku na układ sercowo-naczyniowy oraz nerki, a także ze względu na niedostateczne doświadczenie kliniczne. W przypadku starszych niemowląt można rozważyć stosowanie produktu leczniczego Elernap u kobiet karmiących piersią, jeżeli leczenie jest konieczne dla dobra matki, a dziecko zostanie poddane obserwacji czy nie wystąpią u niego działania niepożądane.

### *Lerkanidypina*

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

### *Enalapryl i lerkanidypina stosowane w skojarzeniu*

W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Elernap u kobiet karmiących piersią.

### Płodność

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

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania lerkanidypiny oceniano w pięciu kontrolowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oraz w dwóch długoterminowych otwartych badaniach rozszerzonych. Skojarzenie enalaprylu z lerkanidypiną podano ogółem 1141 pacjentom. Działania niepożądane takiego skojarzenia leków są podobne do działań niepożądanych obserwowanych dla poszczególnych substancji podawanych w monoterapii. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas stosowania lerkanidypiny to: kaszel (4,03%), zawroty głowy (1,67%) i ból głowy (1,67%).

### Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych dotyczących skojarzenia enalaprylu z lerkanidypiną, dla których istnieje uzasadniony związek przyczynowo-skutkowy zestawiono w poniższej tabeli według klasyfikacji układowo - narządowej MedDRA i według częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Częstość Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często (<math>\geq 1/100</math> do &lt;1/10)</b>	<b>Niezbyt często (<math>\geq 1/1\ 000</math> do i &lt;1/100)</b>	<b>Rzadko (<math>\geq 1/10\ 000</math> do &lt;1/1\ 000)</b>
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		małopłytkowość	zmniejszenie stężenia hemoglobiny
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			reakcje nadwrażliwości
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>		hiperkaliemia	
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		niepokój	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	zawroty głowy, ból głowy	zawroty głowy ortostatyczne	
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>		zawroty głowy pochodzenia	szum uszny

		błędnikowego	
<i>Zaburzenia serca</i>		kołatanie serca tachykardia	
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		nagle zaczerwienienie zwłaszcza twarzy, niedociśnienie	zapaść krążeniowa
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	kaszel		suchość błony śluzowej gardła, ból jamy ustnej i gardła
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		ból w górnej części brzucha, zaparcia, nudności	niestrawność, obrzęk warg, zaburzenia języka, biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie dziąseł
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności 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>		bóle stawów	
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>		częstomocz	oddawanie moczu w nocy, wielomocz
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>			zaburzenia erekcji
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		osłabienie, zmęczenie, odczucie gorąca, obrzęki obwodowe	

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

Dodatkowe informacje dotyczące poszczególnych składników

### Enalapryl

Działania niepożądane zgłaszane w związku z enalaprylem obejmują:

#### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego:*

Niezbyt często: niedokrwistość (w tym aplastyczna i hemolityczna)

Rzadko: neutropenia, obniżenie poziomu hemoglobiny, obniżenie poziomu hematokrytu, trombocytopenia, agranulocytoza, depresja szpiku kostnego, pancytopenia, limfadenopatia, choroby autoimmunologiczne

#### *Zaburzenia endokrynologiczne:*

Nieznaną: zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)

*Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

Niezbyt często: hipoglikemia (patrz punkt 4.4), jadłowstręt

*Zaburzenia psychiczne:*

Często: depresja

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

Rzadko: niezwykle sny, zaburzenia snu

*Zaburzenia układu nerwowego:*

Bardzo często: zawroty głowy

Często: ból głowy

Niezbyt często: parestezja

*Zaburzenia oka:*

Bardzo często: zamazane widzenie

*Zaburzenia serca:*

Często: zaburzenia rytmu serca, dławica piersiowa, tachykardia, ból w klatce piersiowej

Niezbyt często: kołatanie serca, zawał mięśnia sercowego prawdopodobnie wtórny do nasilonego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)

*Zaburzenia naczyń:*

Często: niedociśnienie (w tym ortostatyczne), omdlenie, incydent naczyniowo - mózgowy\*  
prawdopodobnie wtórny do nasilonego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)

Rzadko: objaw Raynauda

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

*Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:*

Bardzo często: kaszel

Często: duszność

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

Rzadko: infiltracja płuc, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie pęcherzyków płucnych, eozynofilowe zapalenie płuc

*Zaburzenia żołądka i jelit:*

Bardzo często: nudności

Często: biegunka, bóle brzucha, zaburzenia smaku

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

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

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy jelit

*Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:*

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

*Zaburzenia skóry oraz tkanki podskórnej:*

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

Niezbyt często: nadmierna potliwość, świąd, pokrzywka, łysienie

Rzadko: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, złuszczone zapalenie skóry, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, pęcherzyca, erytrodermia

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

*Zaburzenia nerek i dróg moczowych:*

Niezbyt często: zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek, białkomocz  
Rzadko: skąpomocz

*Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:*

Niezbyt często: zaburzenia erekcji  
Rzadko: ginekomastia

*Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:*

Bardzo często: osłabienie  
Często: zmęczenie  
Niezbyt często: kurcze mięśni, nagłe zaczerwienienie, szum uszny, złe samopoczucie, gorączka

*Badania diagnostyczne:*

Często: hiperkaliemia, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy  
Niezbyt często: zwiększenie stężenia mocznika we krwi, hiponatremia  
Rzadko: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy

*Lerkanidypina*

Niepożądane reakcje zgłaszane najczęściej w wyniku kontrolowanych badań klinicznych obejmowały bóle głowy, zawroty głowy, obrzęk obwodowy, tachykardię, kołatanie serca i nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy, z których każda dotyczyła mniej niż 1% pacjentów.

*Zaburzenia układu immunologicznego:*

Bardzo rzadko: nadwrażliwość

*Zaburzenia psychiczne:*

Rzadko: senność

*Zaburzenia układu nerwowego:*

Niezbyt często: bóle głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego

*Zaburzenia serca:*

Niezbyt często: tachykardia, kołatanie serca  
Rzadko: dusznica bolesna

*Zaburzenia naczyniowe:*

Niezbyt często: nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy  
Bardzo rzadko: omdlenia

*Zaburzenia żołądka i jelit:*

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

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*

Rzadko: wysypka

*Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:*

Rzadko: bóle mięśni

*Zaburzenia nerek i dróg moczowych:*

Rzadko: wielomocz

*Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:*

Niezbyt często: obrzęk obwodowy

Rzadko: astenia, zmęczenie

W spontanicznych raportach z doświadczenia po wprowadzenia do obrotu bardzo rzadko (< 1/10 000) zgłaszano następujące reakcje niepożądane: przerost dziąseł, przemijające zwiększenie stężenia transaminaz wątrobowych w surowicy, niedociśnienie, częstotliwość oddawania moczu oraz bóle w klatce piersiowej.

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

Nie stwierdzono działania niepożądanego lerkaniidypiny dotyczącego stężenia cukru we krwi czy poziomu 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](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

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

#### Objawy przedawkowania enalaprylu i lerkaniidypiny, osobno

Główne objawy przedawkowania enalaprylu zgłoszone dotychczas to znaczne niedociśnienie (rozpoczynające się około sześć godzin po połknięciu tabletek), równocześnie z zablokowaniem układu renina-angiotensyna oraz zamroczenie.

Objawy przedawkowania inhibitorów ACE mogą obejmować wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylację, tachykardię, kołatanie serca, bradykardię, zawroty głowy, niepokój i kaszel. Po zażyciu 300 mg oraz 440 mg enalaprylu zgłoszono odpowiednio 100-krotne i 200-krotne podwyższenie stężenia enalaprylatu w surowicy w porównaniu z obserwowanym po zastosowaniu dawek leczniczych.

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

#### Leczenie przedawkowania enalaprylu i lerkaniidypiny, osobno

Zalecane leczenie przedawkowania enalaprylu to podanie fizjologicznego roztworu soli we wlewie



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

W odniesieniu do lerkanidypiny, w przypadku ciężkiego niedociśnienia, bradykardii oraz utraty przytomności pomocne może być podtrzymywanie układu sercowo - naczyniowego, z dożylnym podaniem atropiny w celu przeciwdziałania bradykardii.

W związku z przedłużonym działaniem farmakologicznym lerkanidypiny, stan układu sercowo-naczyniowego pacjentów, którzy przedawkowali lek należy monitorować przez co najmniej 24 godziny. Brak jest informacji na temat skuteczności dializy. Jako że lek jest wysoce lipofilny, prawdopodobieństwo, że stężenie w osoczu może pozwolić określić czas trwania fazy ryzyka jest niewielkie. Dializa może się okazać nieskuteczna.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty złożone zawierające inhibitory konwertazy angiotensyny i antagonistów wapnia; kod ATC: C09BB02.

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

#### *Enalapryl*

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

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

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

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

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

Skuteczne zahamowanie aktywności ACE zazwyczaj występuje od 2 do 4 godzin po doustnym zażyciu pojedynczej dawki enalaprylu. Rozpoczęcie działania przeciwnadciśnieniowego zazwyczaj obserwowano po upływie godziny, a maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego po 4 do 6 godzin pozastosowaniu leku. Czas trwania działania zależy od dawki, jednak w przypadku zalecanych dawek działanie przeciwnadciśnieniowe i hemodynamiczne utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny.

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

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

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing Telmistaartan 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 hiperkalemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

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

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

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

### *Lerkanidypina*

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

Jako że rozszerzenie naczyń wynikające z zastosowania lerkanidypiny następuje stopniowo, ostre

niedociśnienie z tachykardią odruchową u pacjentów z nadciśnieniem obserwowano rzadko.

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

#### *Enalapryl/lerkaniidypina*

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

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

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

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

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

### Farmakokinetyka enalaprylu

#### Wchłanianie

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

#### Dystrybucja

Po wchłonięciu, enalapryl podawany doustnie szybko i w znacznym stopniu jest hydrolizowany do enalaprylatu, silnego inhibitora konwertazy angiotensyny. Najwyższe stężenie enalaprylatu w serum występuje od 3 do 4 godzin po zażyciu doustnej dawki maleinianu enalaprylu. Efektywny okres półtrwania w fazie kumulacji enalaprylatu po wielokrotnym doustnym podaniu enalaprylu wynosi 11 godzin. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, stężenie w stanie stacjonarnym enalaprylatu w surowicy osiągnięto po czterech dniach leczenia.

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

#### Metabolizm

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

#### Eliminacja

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

#### Zaburzenia czynności nerek

Narażenie na enalapryl oraz enalaprylat jest podwyższone u pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 40-60 ml/min) stały stan AUC enalaprylatu był w przybliżeniu dwukrotnie wyższy od tego, jaki obserwuje się u pacjentów z prawidłową czynnością nerek po podaniu 5 mg raz na dobę. W przypadku ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny  $\leq 30$  ml/min), AUC wzrosło w przybliżeniu ośmiokrotnie. Efektywny okres półtrwania enalaprylatu po zastosowaniu wielokrotnych dawek maleinianu enalaprylu na tym poziomie niewydolności nerek jest przedłużony, a czas do osiągnięcia stanu stałego ulega wydłużeniu (patrz punkt 4.2).

Enalaprylat może zostać usunięty z krążenia układowego na drodze hemodializy (patrz punkt 4.4).

Klirens dializy wynosi 62 ml/min.

#### Karmienie piersią

Po przyjęciu pojedynczej dawki 20 mg doustnie u pięciu kobiet po porodzie najwyższe stężenie enalaprylu w mleku wynosiło średnio 1,7  $\mu\text{g/l}$  (zakres od 0,54 do 5,9  $\mu\text{g/l}$ ) w ciągu 4 do 6 godzin po podaniu dawki. Najwyższe stężenie enalaprylatu wynosiło średnio 1,7  $\mu\text{g/l}$  (zakres od 1,2 do 2,3  $\mu\text{g/l}$ ); najwyższe stężenia występowały w różnych momentach w ciągu 24 godzin. Na podstawie danych dotyczących najwyższego stężenia w mleku, szacunkowe maksymalne spożycie leku przez niemowlę karmione wyłącznie piersią wynosi około 0,16% dawki dostosowanej do wagi matki. U kobiety, która

przyjmowała doustnie enalapryl 10 mg dziennie przez 11 miesięcy najwyższe stężenie enalaprylu w mleku wyniosło 2 µg/l w 4 godziny po przyjęciu dawki, a najwyższe stężenie enalaprylatu w wysokości 0,75 µg/l wystąpiło około 9 godzin po przyjęciu dawki. Całkowita ilość enalaprylu oraz enalaprylatu zmierzona w mleku podczas 24 godzin wyniosła odpowiednio 1,44 µg/l oraz 0,63 µg/l mleka. Stężenie enalaprylatu w mleku było nie do wykrycia (< 0,2 µg/l) w 4 godziny po podaniu pojedynczej dawki enalaprylu 5 mg u jednej z matek oraz 10 mg u dwóch matek; poziom stężenia enalaprylu nie został ustalony.

### Farmakokinetyka lerkaniidypiny

#### Wchłanianie

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

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

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

Biodostępność lerkaniidypiny po podaniu doustnym wzrasta 4-krotnie, gdy została ona przyjęta w ciągu 2 godzin po posiłku obfitym w tłuszcze. Lek zatem należy zażywać przed posiłkami.

#### Dystrybucja

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

Stopień wiązania lerkaniidypiny z białkami osocza przekracza 98%. Jako że poziom białek osocza u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby jest obniżony, frakcja wolna leku może być wyższa.

#### Metabolizm

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

W badaniach *in vitro* z wykorzystaniem mikrosomów wątroby ludzkiej wykazano, że lerkaniidypina w niewielkim stopniu hamuje dwa enzymy: CYP3A4 oraz CYP2D6, w stężeniu 160 i 40 razy większym niż maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte po zażyciu dawki 20 mg.

Ponadto, badania interakcji u ludzi wykazały, że lerkaniidypina nie powoduje zmiany stężenia midazolamu (typowego substratu CYP3A4) ani metoprololu (typowego substratu CYP2D6) w osoczu. Zatem w dawkach terapeutycznych lerkaniidypina nie powinna hamować metabolizmu leków przebiegającego z udziałem CYP3A4 lub CYP2D6.

#### Eliminacja

Eliminacja następuje głównie przez metabolizm.

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

#### Liniowość lub nielineowość

Stężenie lerkaniidypiny w osoczu po podaniu doustnym nie jest wprost proporcjonalne do dawki (kinetyka nielinearna). Po 10, 20 lub 40 mg stosunek maksymalnych stężeń w osoczu wynosił 1:3:8, a

stosunek AUC 1:4:18, co sugeruje postępujące wysycenie metabolizmu pierwszego przejścia. W związku z powyższym dostępność zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki.

#### Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Połączenie enalapryl-lerkanidypina

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

Poniższe dane dotyczą obu składników indywidualnie, enalaprylu oraz lerkanidypiny.

#### Enalapryl

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

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

#### Lerkanidypina

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

Istotne działanie, które zaobserwowano podczas długoterminowych badań na szczurach i psach było związane, bezpośrednio lub pośrednio, ze znanymi skutkami stosowania dużych dawek antagonistów wapnia, zwłaszcza w zakresie nadmiernej czynności farmakodynamicznej.

Leczenie z zastosowaniem lerkanidypiny nie wpływało na płodność ani ogólną reprodukcję u szczurów, jednak w dużych dawkach lek wywoływał straty przed- i poimplantacyjne oraz opóźnienia w rozwoju płodu. Nie zaobserwowano działania teratogennego u szczurów i królików, jednak inne dihydropirydyny wykazują działanie teratogenne w przypadku zwierząt. Lerkanidypina stosowana w dużych dawkach (12 mg/kg/doba) podczas porodu wywoływała dystocję.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń tabletki*

Powidon K 30

Kwas maleinowy

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Laktoza jednowodna

Sodu stearylofumarany

#### *Otoczka*

Hypromeloza 3 cP

Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk

Makrogol 6000

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium: 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, lub 100 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, opakowanie kalendarzowe: 14, 28, 56, lub 98 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących usuwania

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 21511

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.10.2013 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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