# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lercaprel, 20 mg + 10 mg, tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg enalaprylu maleinianu (co odpowiada 15,29 mg enalaprylu) i 10 mg lerkanidypiny chlorowodorku (co odpowiada 9,44 mg lerkanidypiny).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka powlekana zawiera 92 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.
Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 8,5 mm.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane podczas stosowania enalaprylu w dawce 20 mg w monoterapii.
Produktu złożonego Lercaprel 20 mg + 10 mg nie należy stosować w leczeniu początkowym nadciśnienia tętniczego.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

*Osoby w podeszłym wieku*
Dawkę należy dostosować w zależności od czynności nerek pacjenta (patrz „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek").

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

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

*Dzieci i młodzież*
Nie ma wskazań do stosowania produktu leczniczego Lercaprel u dzieci i młodzieży w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Sposób podawania
Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego:
- Produkt leczniczy Lercaprel należy przyjmować rano, co najmniej 15 minut przed śniadaniem.
- Produktu leczniczego Lercaprel nie należy podawać łącznie z sokiem grejpfrutowym (patrz punkty 4.3 i 4.5).

## 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którykolwiek inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *Angiotensin Converting Enzyme,* ACE) lub antagonistę wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Obrzęk naczynioruchowy związany z wcześniejszym podawaniem inhibitorów ACE w wywiadzie
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Zaburzenie odpływu krwi z lewej komory serca
- Nieleczona zastoinowa niewydolność serca
- Niestabilna dławica piersiowa lub przebyty niedawno (w ciągu ostatniego miesiąca) zawał mięśnia sercowego
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, ang. *glomerular filtration rate*, GFR < 30 ml/min), w tym pacjenci poddawani dializoterapii
- Jednoczesne stosowanie:
    - silnych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkt 4.5),
    - cyklosporyny (patrz punkt 4.5),
    - spożycie grejpfrutów lub soku grejpfrutowego (patrz punkt 4.5)
- Jednoczesne stosowanie sakubitrylu z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia enalaprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkty 4.4 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Lercaprel z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (GFR<60 ml/min/1,73 $m^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie objawowe
Niedociśnienie objawowe rzadko obserwuje się u pacjentów z nadciśnieniem bez powikłań.
U pacjentów z nadciśnieniem otrzymujących enalapryl objawowe niedociśnienie jest bardziej prawdopodobne, jeśli u pacjenta wystąpił niedobór objętości płynów, np. w wyniku leczenia moczopędnego, dietetycznych ograniczeń w przyjmowaniu soli, dializoterapii, biegunki lub wymiotów (patrz punkt 4.5). Objawowe niedociśnienie obserwowano u pacjentów z niewydolnością serca z towarzyszącą niewydolnością nerek lub bez niewydolności nerek. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z bardziej zaawansowaną niewydolnością serca, powodującą stosowanie dużych dawek diuretyków pętlowych, hiponatremię lub zaburzenie czynności nerek. W przypadku tych pacjentów należy rozpocząć leczenie pod opieką lekarza i prowadzić uważną obserwację pacjenta

po każdym dostosowaniu dawki enalaprylu i (lub) leku moczopędnego. Podobne zalecenia dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub zaburzeniami krążenia mózgowego, u których nadmierne zmniejszenie ciśnienia krwi może spowodować wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub incydentu naczyniowo-mózgowego.
W razie wystąpienia niedociśnienia, pacjenta należy położyć na plecach oraz, w razie konieczności, podać dożylny wlew fizjologicznego roztworu soli. Przemijająca reakcja hipotensyjna nie stanowi przeciwwskazania do dalszego podawania produktu leczniczego, które powinno przebiegać bez komplikacji, gdy ciśnienie krwi wzrośnie wskutek zwiększenia objętości płynów.

U niektórych pacjentów z niewydolnością serca, z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym, po zastosowaniu enalaprylu może wystąpić dodatkowe obniżenie ciśnienia krwi. To działanie jest spodziewane i zazwyczaj nie stanowi powodu do przerwania leczenia. Jeżeli wystąpią objawy niedociśnienia, konieczne może być zmniejszenie dawki i (lub) przerwanie stosowania diuretyku i (lub) enalaprylu.

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

Zaburzenia czynności lewej komory serca
Chociaż w kontrolowanych badaniach dotyczących hemodynamiki nie wykazano zaburzeń czynności komór, należy zachować ostrożność podczas leczenia antagonistami wapnia pacjentów z zaburzeniem czynności lewej komory serca.

Choroba niedokrwienna serca
Wydaje się, że u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca leczonych niektórymi krótko działającymi pochodnymi dihydropirydyny występuje zwiększone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Chociaż lerkanidypina jest lekiem długo działającym, w przypadku tych pacjentów zalecane jest zachowanie ostrożności.
W rzadkich przypadkach niektóre leki z grupy pochodnych dihydropirydyny mogą powodować ból w okolicy przedsercowej lub dławicę piersiową. Bardzo rzadko u pacjentów z dławicą piersiową może wystąpić zwiększenie częstości, wydłużenie czasu trwania lub nasilenie tych napadów.
Zaobserwowano odosobnione przypadki zawału mięśnia sercowego (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności nerek
Należy zachować szczególną ostrożność podczas rozpoczynania leczenia enalaprylem u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek. Rutynowa kontrola stężenia potasu i kreatyniny stanowi część standardowej praktyki medycznej u tych pacjentów.
Obserwowano niewydolność nerek, związaną ze stosowaniem enalaprylu, głównie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub współistniejącą chorobą nerek, w tym zwężeniem tętnicy nerkowej. Niewydolność nerek związana z leczeniem enalaprylem zazwyczaj ustępuje, jeżeli nastąpi wczesne rozpoznanie i wprowadzone zostanie odpowiednie leczenie.
U niektórych pacjentów z nadciśnieniem, u których wcześniej nie występowała choroba nerek, nastąpiło zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi podczas jednoczesnego stosowania enalaprylu i leku moczopędnego. Konieczne może być zmniejszenie dawki enalaprylu i (lub) przerwanie stosowania diuretyku. Sytuacja ta może wskazywać na współistniejące zwężenie tętnicy nerkowej (patrz punkt 4.4 „Nadciśnienie nerkowo-naczyniowe”).

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

Stan po przeszczepieniu nerki

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

Niewydolność wątroby
Działanie przeciwnadciśnieniowe lerkanidypiny może ulec nasileniu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.
W rzadkich przypadkach inhibitory konwertazy angiotensyny powodowały zespół zaczynający się od żółtaczki cholestatycznej lub zapalenia wątroby i prowadzący do piorunującej martwicy wątroby, czasami zakończonej zgonem. Mechanizm powstawania tego zespołu nie jest jeszcze znany. 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.

Dializa otrzewnowa
Stosowanie lerkanidypiny jest powiązane ze zmętnieniem płynu otrzewnowego u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej. Zmętnienie wynika ze zwiększonego stężenia triglicerydów w płynie odprowadzanym z otrzewnej. Chociaż mechanizm powstawania jest nieznany, zmętnienie ustępuje wkrótce po odstawieniu lerkanidypiny. Ważne jest prawidłowe rozpoznanie tego stanu, ponieważ zmętnienie płynu otrzewnowego może zostać mylnie rozpoznane jako bakteryjne zapalenie otrzewnej i w konsekwencji prowadzić do niepotrzebnej hospitalizacji oraz zastosowania empirycznej antybiotykoterapii.

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

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy
U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym enalaprylem, obserwowano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani. Reakcja ta może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach enalapryl należy bezzwłocznie odstawić oraz należy monitorować stan pacjenta, aż do całkowitego ustąpienia objawów. Nawet w przypadku, gdy występuje jedynie obrzęk języka, bez niewydolności oddechowej, może być konieczna przedłużona obserwacja pacjenta, ponieważ leczenie lekami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidami może się okazać niewystarczające.
Bardzo rzadko zgłaszano przypadki zgonu spowodowane obrzękiem naczynioruchowym krtani lub języka. U pacjentów z obrzękiem języka, głośni lub krtani prawdopodobne jest wystąpienie niedrożności dróg oddechowych, zwłaszcza u osób po operacji dróg oddechowych.
Gdy obrzęk obejmuje język, głośnię lub krtań, uniemożliwiając oddychanie, należy niezwłocznie podjąć odpowiednie leczenie, które obejmuje podskórne podanie roztworu adrenaliny 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i (lub) udrożnienie dróg oddechowych.
Inhibitory ACE częściej wywołują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u osób innych ras.
Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, niezwiązanym z leczeniem inhibitorami ACE, mogą należeć do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia obrzęku naczynioruchowego podczas przyjmowania inhibitorów ACE (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie rozpoczynać leczenia sakubitrylem z walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki enalaprylu. Nie

rozpoczynać leczenia enalaprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjent już przyjmuje jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną.

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

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

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

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

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

Stężenie potasu w surowicy
Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli), leki moczopędne oszczędzające potas, trimetoprym lub ko-trimoksazol (znany także jako trimetoprim z sulfametoksazolem), a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyny, może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas i blokery receptora angiotensyny należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Lit
Ogólnie, nie zaleca się stosowania enalaprylu w skojarzeniu z litem (patrz punkt 4.5).

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

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.
U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

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

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

Ciąża
Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lercaprel w okresie ciąży.

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

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

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

Dzieci i młodzież
Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu złożonego u dzieci.

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

Laktoza
Ten lek zawiera laktozę. Lek 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 (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

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

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

Ponadto zaobserwowano następujące interakcje z poszczególnymi składnikami produktu złożonego.

***Enalaprylu maleinian***

Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego
Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

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 zawierające potas
Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych enalaprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podając enalapryl jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprym i ko-trimoksazol (trimetoprym z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprym działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amiloryd. Z tego względu, leczenie skojarzone enalaprylem i wymienionymi wyżej lekami nie jest zalecane. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane, należy je podawać z zachowaniem ostrożności i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

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.

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

Inne leki przeciwnadciśnieniowe
Jednoczesne podawanie tych leków może nasilać działanie hipotensyjne enalaprylu. Jednoczesne podawanie nitrogliceryny i innych azotanów lub innych leków rozszerzających naczynia krwionośne może powodować dalsze zmniejszenie ciśnienia tętniczego.

Lit
Podczas jednoczesnego podawania litu i inhibitorów ACE zaobserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz nasilenie jego toksyczności. Jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych może dodatkowo zwiększać stężenie litu i zwiększać ryzyko jego toksyczności w

związku ze stosowaniem inhibitorów ACE. Nie zaleca się stosowania enalaprylu z litem, lecz gdy jest to konieczne, należy uważnie monitorować stężenie litu w surowicy krwi (patrz punkt 4.4).

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, środki znieczulające ogólnie i opioidowe leki przeciwbólowe
Jednoczesne stosowanie niektórych leków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz leków przeciwpsychotycznych z inhibitorami ACE może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

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

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

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

Sympatykomimetyki
Sympatykomimetyki mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

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

Alkohol
Alkohol nasila działanie hipotensyjne inhibitorów ACE.

Kwas acetylosalicylowy, leki trombolityczne i beta-adrenolityki
Enalapryl można bezpiecznie stosować jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (w dawkach dostosowanych do profilaktyki chorób układu krążenia), lekami trombolitycznymi oraz beta-adrenolitykami.

***Lerkanidypina***

***Przeciwwskazania do jednoczesnego stosowania***
Inhibitory CYP3A4
Lerkanidypina jest metabolizowana przez enzym CYP3A4, dlatego jednoczesne podawanie leków hamujących CYP3A4 może wpływać na metabolizm oraz eliminację lerkanidypiny. 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).

Należy unikać jednoczesnego stosowania lerkanidypiny z inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazolem, itrakonazolem, rytonawirem, erytromycyną, troleandomycyną, klarytromycyną) (patrz punkt 4.3).

Cyklosporyna
Po jednoczesnym podaniu lerkanidypiny i cyklosporyny obserwowano zwiększone stężenia obu leków w osoczu. W badaniu z udziałem zdrowych, młodych ochotników nie wykazano zmian stężenia lerkanidypiny w osoczu, gdy cyklosporynę podawano 3 godziny po przyjęciu lerkanidypiny, jednak AUC cyklosporyny zwiększyło się o 27%. Jednakże, jednoczesne stosowanie cyklosporyny i lerkanidypiny spowodowało 3-krotne zwiększenie stężenia lerkanidypiny w osoczu oraz 21% zwiększenie AUC cyklosporyny. Nie należy stosować jednocześnie cyklosporyny i lerkanidypiny (patrz punkt 4.3).

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

***Niezalecane jednoczesne stosowanie***
Induktory CYP3A4
Jednoczesne stosowanie lerkanidypiny z induktorami CYP3A4, takimi jak leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina, fenobarbital, karbamazepina) i ryfampicyna, wymaga zachowania ostrożności, ponieważ działanie przeciwnadciśnieniowe może być osłabione i może wymagać częstszej niż zwykle kontroli ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

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

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

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

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

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

***Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi***
Fluoksetyna

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

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

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

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

Leki moczopędne i inhibitory ACE
Lerkanidypina może być bezpiecznie stosowana z lekami moczopędnymi i inhibitorami ACE.

Inne produkty lecznicze wpływające na ciśnienie tętnicze
Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, może wystąpić nasilenie działania hipotensyjnego, jeśli lerkanidypina jest podawana z innymi produktami leczniczymi mającymi wpływ na ciśnienie tętnicze, takimi jak alfa-adrenolityki stosowane w leczeniu objawów związanych z zaburzeniami układu moczowego, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki. Natomiast jednoczesne stosowanie z kortykosteroidami może prowadzić do osłabienia działania hipotensyjnego.

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) w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE (enalapryl) jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia takiego ryzyka. Jeśli dalsze leczenie inhibitorem ACE nie jest konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży leczenie inhibitorami ACE należy natychmiast przerwać i, jeśli jest to konieczne, zastosować inne leczenie.
Narażenie na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). Zaobserwowano przypadki małowodzia u kobiet ciężarnych, prawdopodobnie będącego skutkiem osłabionej czynności nerek u płodu, mogącego prowadzić do przykurczu kończyn, deformacji twarzoczaszki i niedorozwoju płuc. W razie narażenia na inhibitor ACE od drugiego trymestru ciąży, zaleca się przeprowadzenie badania ultrasonograficznego czynności nerek i budowy czaszki u płodu.

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

*Lerkanidypina*
Brak danych dotyczących stosowania lerkanidypiny u kobiet w ciąży. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach nie wykazano działania teratogennego (patrz punkt 5.3), jednak zaobserwowano je w przypadku innych pochodnych dihydropirydyny.
Nie zaleca się stosowania lerkanidypiny ani u kobiet w ciąży, ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

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

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

Karmienie piersią

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

*Lerkanidypina*
Nie wiadomo czy lerkanidypina i (lub) jej metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt. Lerkanidypiny nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

*Enalapryl i lerkanidypina stosowane w skojarzeniu*
W związku z powyższym nie należy stosować produktu leczniczego Lercaprel u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu lerkanidypiny na 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 wpływ antagonistów wapnia.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

## 4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego Lercaprel o mocy 10 mg + 10 mg, 20 mg + 10 mg, 20 mg + 20 mg, dla których istnieje uzasadniony związek przyczynowo-skutkowy, zestawiono w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i według częstości występowania: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 i <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| | |
|---|---|
| **Zaburzenia krwi i układu chłonnego** | |
| Niezbyt często: | małopłytkowość |
| Rzadko: | zmniejszenie stężenia hemoglobiny |
| **Zaburzenia układu immunologicznego** | |
| Rzadko: | reakcje nadwrażliwości |
| **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** | |
| Niezbyt często: | hiperkaliemia |
| **Zaburzenia psychiczne** | |
| Niezbyt często: | lęk |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | |
| Często: | zawroty głowy, ból głowy |
| Niezbyt często: | zawroty głowy ortostatyczne |
| **Zaburzenia ucha i błędnika** | |
| Niezbyt często: | zawroty głowy pochodzenia błędnikowego |
| Rzadko: | szum uszny |
| **Zaburzenia serca** | |
| Niezbyt często: | tachykardia, kołatanie serca |
| **Zaburzenia naczyniowe** | |
| Niezbyt często: | nagłe zaczerwienienie, niedociśnienie |
| Rzadko: | zapaść krążeniowa |
| **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** | |
| Często: | kaszel |
| Rzadko: | suchość błony śluzowej gardła, ból w jamie ustnej i gardle |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** | |
| Niezbyt często: | ból brzucha, zaparcie, nudności |
| Rzadko: | niestrawność, obrzęk warg, zaburzenia języka, biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie dziąseł |
| **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych** | |
| Niezbyt często: | zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** | |
| Niezbyt często: | rumień |
| Rzadko: | obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy, zapalenie skóry, wysypka, pokrzywka |
| **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** | |
| Niezbyt często: | ból stawów |
| **Zaburzenia nerek i dróg moczowych** | |

| | |
|---|---|
| Niezbyt często: | częstomocz |
| Rzadko: | oddawanie moczu w nocy, wielomocz |
| **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi** | |
| Rzadko: | zaburzenia erekcji |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** | |
| Niezbyt często: | osłabienie, zmęczenie, odczucie gorąca, obrzęki obwodowe |

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

Dodatkowe informacje dotyczące poszczególnych składników

Działania niepożądane zgłaszane w odniesieniu do jednego ze składników (enalapryl lub lerkanidypina) mogą również stanowić działanie niepożądane produktu leczniczego Lercaprel, nawet jeśli nie były obserwowane podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

*Enalapryl*
Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem enalaprylu to:

*Zaburzenia krwi i układu chłonnego:*
Niezbyt często: niedokrwistość (w tym aplastyczna i hemolityczna)
Rzadko: neutropenia, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, małopłytkowość, agranulocytoza, zahamowanie czynności szpiku kostnego, pancytopenia, powiększenie węzłów chłonnych, choroby autoimmunologiczne

*Zaburzenia endokrynologiczne*
Nieznana: zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*, SIADH)

*Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*
Niezbyt często: hipoglikemia (patrz punkt 4.4)

*Zaburzenia psychiczne*
Często: depresja
Niezbyt często: dezorientacja, zdenerwowanie, bezsenność
Rzadko: niezwykłe sny, zaburzenia snu

*Zaburzenia układu nerwowego*
Bardzo często: zawroty głowy
Często: ból głowy, omdlenie, zaburzenia smaku
Niezbyt często: senność, parestezja, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

*Zaburzenia oka*
Bardzo często: zamazane widzenie

*Zaburzenia ucha i błędnika*
Niezbyt często: szum uszny

*Zaburzenia serca*
Często: ból w klatce piersiowej, zaburzenia rytmu serca, dławica piersiowa, tachykardia
Niezbyt często: kołatanie serca, zawał mięśnia sercowego lub incydent naczyniowo - mózgowy*, prawdopodobnie wtórny do nasilonego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4.)
* częstość występowania była porównywalna do obserwowanej podczas badań klinicznych w grupie placebo i w grupie z aktywną kontrolą

*Zaburzenia naczyniowe*
Często: niedociśnienie (w tym ortostatyczne)
Niezbyt często: nagłe zaczerwienienie, niedociśnienie ortostatyczne
Rzadko: objaw Raynauda

*Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*
Bardzo często: kaszel
Często: duszność
Niezbyt często: wyciek wodnisty z nosa, ból gardła i chrypka, skurcz oskrzeli/astma
Rzadko: nacieki płucne, zapalenie błony śluzowej nosa, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych/eozynofilowe zapalenie płuc

*Zaburzenia żołądka i jelit*
Bardzo często: nudności
Często: biegunka, ból brzucha
Niezbyt często: niedrożność jelit, zapalenie trzustki, wymioty, niestrawność, zaparcie, brak łaknienia, podrażnienie żołądka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wrzód trawienny
Rzadko: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/owrzodzenia aftowe, zapalenie języka
Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy jelit

*Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*
Rzadko: niewydolność wątroby, zapalenie wątroby - wątrobowokomórkowe lub cholestatyczne, martwica wątroby, cholestaza (w tym żółtaczka)

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*
Często: wysypka, reakcje nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy: zgłaszano obrzęk twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4)
Niezbyt często: nadmierna potliwość, świąd, pokrzywka, łysienie
Rzadko: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, złuszczające 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 mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*
Niezbyt często: kurcze mięśni

*Zaburzenia nerek i dróg moczowych*
Niezbyt często: zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek, białkomocz
Rzadko: skąpomocz

*Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*
Niezbyt często: zaburzenia erekcji
Rzadko: ginekomastia

*Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*
Bardzo często: astenia
Często: zmęczenie
Niezbyt często: 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*

Działania niepożądane najczęściej zgłaszane w badaniach klinicznych oraz z doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu to: obrzęki obwodowe, ból głowy, nagłe zaczerwienienie, tachykardia i kołatanie serca.

*Zaburzenia układu immunologicznego*
Bardzo rzadko: reakcje nadwrażliwości

*Zaburzenia układu nerwowego*
Często: ból głowy
Niezbyt często: zawroty głowy
Rzadko: senność, omdlenie

*Zaburzenia serca*
Często: tachykardia, kołatanie serca
Rzadko: dławica piersiowa

*Zaburzenia naczyniowe*
Często: nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy
Niezbyt często: niedociśnienie

*Zaburzenia żołądka i jelit*
Niezbyt często: nudności, niestrawność, ból brzucha
Rzadko: biegunka, wymioty
Nieznana: przerost dziąseł[1], mętny płyn otrzewnowy[1]

*Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*
Nieznana: zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych w osoczu[1]

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*
Niezbyt często: wysypka, świąd
Rzadko: pokrzywka
Nieznana: obrzęk naczynioruchowy[1]

*Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*
Niezbyt często: ból mięśni

*Zaburzenia nerek i dróg moczowych*
Niezbyt często: wielomocz
Rzadko: częstomocz

*Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*
Często: obrzęki obwodowe
Niezbyt często: osłabienie, zmęczenie
Rzadko: ból w klatce piersiowej

[1] działania niepożądane ze spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu

W rzadkich przypadkach niektóre pochodne dihydropirydyny mogą powodować ból w okolicy przedsercowej lub dławicę piersiową. Bardzo rzadko u pacjentów z dławicą piersiową może wystąpić zwiększenie częstości, wydłużenie czasu trwania lub nasilenie napadów. W pojedynczych przypadkach może wystąpić zawał mięśnia sercowego.

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu**.**

## 4.9 Przedawkowanie

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

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

Podobnie jak w przypadku innych pochodnych dihydropirydyny, przedawkowanie lerkanidypiny może powodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych oraz znaczne niedociśnienie i tachykardię odruchową. Jednakże, przy bardzo dużych dawkach, selektywność obwodowa może zostać utracona, co prowadzi do bradykardii i ujemnego działania inotropowego. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z przypadkami przedawkowania były: niedociśnienie, zawroty głowy, ból głowy i kołatanie serca.

Leczenie przedawkowania enalaprylu i lerkanidypiny, osobno
Zalecane leczenie przedawkowania enalaprylu to podanie fizjologicznego roztworu soli we wlewie dożylnym. Jeśli wystąpi niedociśnienie, pacjenta należy ułożyć w pozycji przeciwwstrząsowej. Jeśli takie leczenie jest dostępne, można również rozważyć podanie angiotensyny II we wlewie i (lub) dożylne 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 opornej na leczenie bradykardii. Należy stale kontrolować parametry życiowe pacjenta oraz stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

Klinicznie istotne niedociśnienie tętnicze wymaga czynnego podtrzymywania czynności układu sercowo-naczyniowego, w tym monitorowania czynności serca i płuc, uniesienia kończyn oraz kontrolowania objętości krwi krążącej i ilości oddawanego moczu. W związku z długotrwałym działaniem farmakologicznym lerkanidypiny, stan układu krążenia pacjentów, którzy przedawkowali lek należy monitorować przez co najmniej 24 godziny. Ze względu na znaczne wiązanie lerkanidypiny z białkami, dializa nie będzie prawdopodobnie skuteczna. Należy szczególnie uważnie obserwować pacjentów, u których podejrzewa się zatrucie umiarkowane do ciężkiego.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) i antagoniści wapnia: enalapryl oraz lerkanidypina,
kod ATC: C09BB02

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

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

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

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

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

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

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

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

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

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. *ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA

NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nefropathy in Diabetes*) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II.
Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.
Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.
Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.
Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.
Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.
Badanie ALTITUDE (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 przezbłonowy napływ wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek mięśni gładkich. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego polega na bezpośrednim rozluźnieniu mięśni gładkich naczyń, a zatem na zmniejszeniu całkowitego oporu obwodowego. Pomimo krótkiego okresu półtrwania farmakokinetycznego w osoczu, lerkanidypina ma przedłużone działanie przeciwnadciśnieniowe ze względu na jej duży współczynnik podziału błonowego. Ponadto, lerkanidypina nie ma ujemnego działania inotropowego z powodu bardzo wybiórczego działania na naczynia.

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

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

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

- Lercaprel 10 mg + 10 mg

W kluczowej fazie III podwójnie zaślepionego badania klinicznego typu add-on, przeprowadzonego z udziałem 342 pacjentów niereagujących na leczenie lerkanidypiną w dawce 10 mg (zdefiniowanych jako osoby z ciśnieniem rozkurczowym, ang. *systemic diastolic blood pressure*, SDBP, 95–114 oraz ciśnieniem skurczowym, ang. *systemic systolic blood pressure*, SSBP, 140–189 mm Hg), obniżenie SSBP mierzonego podczas najmniejszego stężenia leku było o 5,4 mm Hg większe u pacjentów leczonych skojarzeniem 10 mg enalaprylu i 10 mg lerkanidypiny niż u pacjentów leczonych samą lerkanidypiną w dawce 10 mg (-7,7 mm Hg wzgl. -2,3 mm Hg, $p< 0,001$), po 12 tygodniach tego badania. Również obniżenie SDBP mierzonego podczas najmniejszego stężenia leku było większe o 2,8 mm Hg u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone w porównaniu do pacjentów otrzymujących monoterapię (-7,1 mm Hg wzgl. -4,3 mm Hg, $p<0,001$). Odsetek reakcji był znacząco

większy w przypadku leczenia skojarzonego niż monoterapii: 41% wzgl. 24% (p< 0,001) w odniesieniu do SSBP i 35% wzgl. 24% (p=0,032) w odniesieniu do SDBP. U znacznie większego odsetka pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone nastąpiła normalizacja SSBP (39% wzgl. 22%, p<0,001) i SDBP (29% wzgl. 19%, p=0,023) w porównaniu do pacjentów otrzymujących monoterapię. W otwartej, długoterminowej fazie uzupełniającej tego badania dopuszczono możliwość zwiększenia dawki do 20 mg enalaprylu i 10 mg lerkanidypiny, jeśli BP pozostawało > 140/90 mm Hg: dawkę zwiększono u 133 z 221 pacjentów, normalizację SDBP po zwiększeniu dawki uzyskano u 1/3 z tych pacjentów.

- Lercaprel 20 mg + 10 mg

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

- Lercaprel 20 mg + 20 mg

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym według schematu badania czynnikowego z grupą przyjmującą placebo oraz grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną, w którym udział wzięło 1039 pacjentów z umiarkowanym nadciśnieniem (zdefiniowanych jako osoby z SDBP mierzonym w gabinecie lekarskim 100–109 mm Hg, SSBP <180 mm Hg oraz z DBP mierzonym w domu ≥85 mm Hg), u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone 20 mg enalaprylu + 20 mg lerkanidypiny wystąpiło znacznie większe obniżenie SDBP mierzonego w gabinecie lekarskim oraz w domu, a także SSBP, w porównaniu do placebo (P<0,001). Klinicznie znaczące różnice w zmianie SDBP mierzonego podczas najmniejszego stężenia leku w gabinecie lekarskim w odniesieniu do wartości bazowych zaobserwowano w przypadku leczenia skojarzonego 20 mg enalaprylu + 20 mg lerkanidypiny (–15,2 mm Hg, n = 113), w porównaniu do monoterapii enalaprylem w dawce 20 mg (–11,3 mm Hg, P = 0,004, n = 113) lub lerkanidypiną w dawce 20 mg
(–13,0 mm Hg, P = 0,092, n=113). Podobnie klinicznie znaczące różnice w zmianie SSBP mierzonego podczas najmniejszego stężenia leku w gabinecie lekarskim w odniesieniu do wartości bazowych zaobserwowano w przypadku leczenia skojarzonego 20 mg enalaprylu + 20 mg lerkanidypiny (–19,2 mm Hg) w porównaniu do monoterapii lerkanidypiną w dawce 20 mg (–13,0 mm Hg, P = 0,002) lub enalaprylem w dawce 20 mg (–15.3 mm Hg, P = 0,055). Klinicznie znaczące różnice zaobserwowano również w SBP i DBP w pomiarze domowym. Znaczące zwiększenie odsetka reakcji dla SDBP (75%) i SSBP (71%) zaobserwowano dla leczenia skojarzonego 20 mg + 20 mg, w porównaniu z placebo (P<0,001) oraz obiema monoterapiami (P<0,01). Normalizację ciśnienia tętniczego uzyskano u większego odsetka pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone 20 mg + 20 mg (42%), w porównaniu z grupą placebo (22%).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Farmakokinetyka enalaprylu

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

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

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

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

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

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

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

Karmienie piersią
Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 20 mg pięciu kobietom po porodzie, maksymalne stężenie enalaprylu w mleku wynosiło średnio 1,7 µg/l (zakres od 0,54 do 5,9 µg/l) w ciągu 4 do 6 godzin po podaniu dawki. Maksymalne stężenie enalaprylatu wynosiło średnio 1,7 µg/l (zakres od 1,2 do 2,3 µg/l); maksymalne stężenia występowały w różnych momentach w ciągu 24 godzin. Na podstawie danych dotyczących maksymalnego stężenia w mleku, szacunkowe maksymalne spożycie leku przez niemowlę karmione wyłącznie piersią wynosiłoby około 0,16% dawki przyjmowanej przez matkę, w przeliczeniu na masę ciała. U kobiety, która przyjmowała doustnie enalapryl w dawce 10 mg na dobę przez 11 miesięcy, maksymalne stężenie enalaprylu w mleku, wynoszące 2 µg/l wystąpiło 4 godziny po przyjęciu dawki, a maksymalne stężenie enalaprylatu, wynoszące 0,75 µg/l wystąpiło około 9 godzin po przyjęciu dawki. Całkowite stężenie enalaprylu oraz enalaprylatu oznaczone w mleku podczas 24 godzin wyniosło odpowiednio 1,44 µg/l oraz 0,63 µg/l. Stężenia enalaprylatu w mleku były nie do wykrycia (<0,2 µg/l) po 4 godzinach od podania pojedynczej dawki 5 mg enalaprylu u jednej z matek oraz 10 mg u dwóch matek; stężenia enalaprylu nie ustalono.

Farmakokinetyka lerkanidypiny

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

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

Całkowita biodostępność lerkanidypiny podawanej doustnie nie na czczo wynosi około 10%, ze względu na znaczny metabolizm pierwszego przejścia. Biodostępność w przypadku zażycia na czczo u zdrowych ochotników ulega jednak zmniejszeniu do 1/3.
Biodostępność lerkanidypiny po podaniu doustnym zwiększa się 4-krotnie, jeśli została ona przyjęta w ciągu 2 godzin po posiłku obfitym w tłuszcze. Produkt leczniczy zatem należy zażywać przed posiłkami.

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

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

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

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

Eliminacja
Eliminacja następuje głównie przez metabolizm.

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

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

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

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Poniższe dane dotyczą obu składników indywidualnie, enalaprylu oraz lerkanidypiny.

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

Lerkanidypina
Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi.
Istotne działania, które obserwowano w długoterminowych badaniach na szczurach i na psach, były związane, bezpośrednio lub pośrednio, ze znanymi działaniami dużych dawek antagonistów wapnia i odpowiadały głównie nasilonej aktywności farmakodynamicznej.
Leczenie lerkanidypiną nie wpływało na płodność ani ogólne zdolności rozrodcze u szczurów, jednak w dużych dawkach lek wywoływał przed- i poimplantacyjną utratę zarodków oraz opóźnienie rozwoju płodu. Nie zaobserwowano działania teratogennego u szczurów i królików, jednak inne pochodne dihydropirydyny wykazują działanie teratogenne w przypadku zwierząt. Lerkanidypina stosowana w dużych dawkach (12 mg/kg na dobę) podczas porodu wywoływała dystocję.
Dystrybucja lerkanidypiny i (lub) jej metabolitów u ciężarnych zwierząt, a także ich przenikanie do mleka nie zostały zbadane.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

*Rdzeń tabletki:*
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon K-30
Sodu wodorowęglan
Magnezu stearynian

*Otoczka tabletki:*
Opadry 02F22330:
Hypromeloza 5cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Makrogol 6000
Żółcień chinolinowa, lak (E 104)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

2 lata

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

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

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

## 8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 18396

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 czerwca 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 listopada 2015

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

07/07/2021