

7
ОДОБР 01
ДАТА 7-6358 / 02 12 2009
71-20090557 / 02 12 2009

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Леркаприл 10 mg/10 mg филмирани таблетки
Lercapril 10 mg/10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg еналаприлов малеат/ enalapril maleate (еквивалентен на 7,64 mg еналаприл/ enalapril) и 10 mg лерканидипинов хидрохлорид/ lercanidipine hydrochloride (еквивалентен на 9,44 mg лерканидипин/ lercanidipine).

Помощни вещества: Една филмирана таблетка съдържа 102,0 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.
Бели, двойно изпъкнали, кръгли таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано само с лерканидипин 10 mg.
Фиксираната комбинация Леркаприл 10 mg/10 mg не трябва да се употребява за начално лечение на хипертония.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Пациентите, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано само с лерканидипин 10 mg биха могли да преминат на лерканидипин 20 mg като монотерапия или да преминат на фиксирана комбинация Леркаприл 10 mg/10 mg. Може да се препоръча индивидуално дозово коригиране с компонентите. Ако е клинично съобразно, може да се направи директно преминаване от монотерапия към фиксирана комбинация.

Препоръчаната доза е една таблетка един път дневно, най-малко 15 минути преди храна.

Лечението трябва да се прилага, за предпочитане, сутрин. Това лекарство не трябва да се прилага с грейпфрут (вж. точка 4.3 и 4.5).

Пациенти в напреднала възраст: Дозата трябва да се определи в зависимост от бъбречната функция на пациента (вж. "Употреба при бъбречно увреждане").



Деца и юноши под 18 години: Поради липса на клиничен опит при пациенти под 18 години, употребата при деца и юноши не се препоръчва понастоящем.

Употреба при бъбречно увреждане: Леркаприл е противопоказан при пациенти с тежка бъбречна дисфункция (креатининов клирънс <30 ml/min) или при пациенти провеждащи хемодиализа (вж. точка 4.3 и 4.4). Необходимо е особено повишено внимание при започване на лечение при пациенти с лека до умерена бъбречна дисфункция.

Употреба при чернодробно увреждане: Леркаприл е противопоказан при тежка чернодробна дисфункция. Необходимо е особено повишено внимание при започване на лечение при пациенти с лека до умерена чернодробна дисфункция.

4.3 Противопоказания

Леркаприл не трябва да се приема при:

- Свръхчувствителност към терапевтично активното вещество (еналаприл или лерканидипин), към всеки ACE-инхибитор или дихидропиридинов блокатор на калциевите канали или към всяко друго съставно вещество на този лекарствен продукт
- 2-ри и 3-ти триместър на бременност (вж. точка 4.4 и 4.6)
- Обструкция на дебита на лявата камера, включително аортна стеноза
- Нелекувана застойна сърдечна недостатъчност
- Нестабилна ангина пекторис
- В рамките на един месец след миокарден инфаркт
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), включително пациенти, провеждащи хемодиализа
- Тежко чернодробно увреждане
- Едновременно прилагане с:
 - силни СYP3A4 инхибитори (вж. точка 4.5)
 - циклоспорин (вж. точка 4.5)
 - сок от грейпфрут (вж. точка 4.5)
- Анамнеза за ангиоедем, причинен от предишна терапия с ACE-инхибитор
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем.

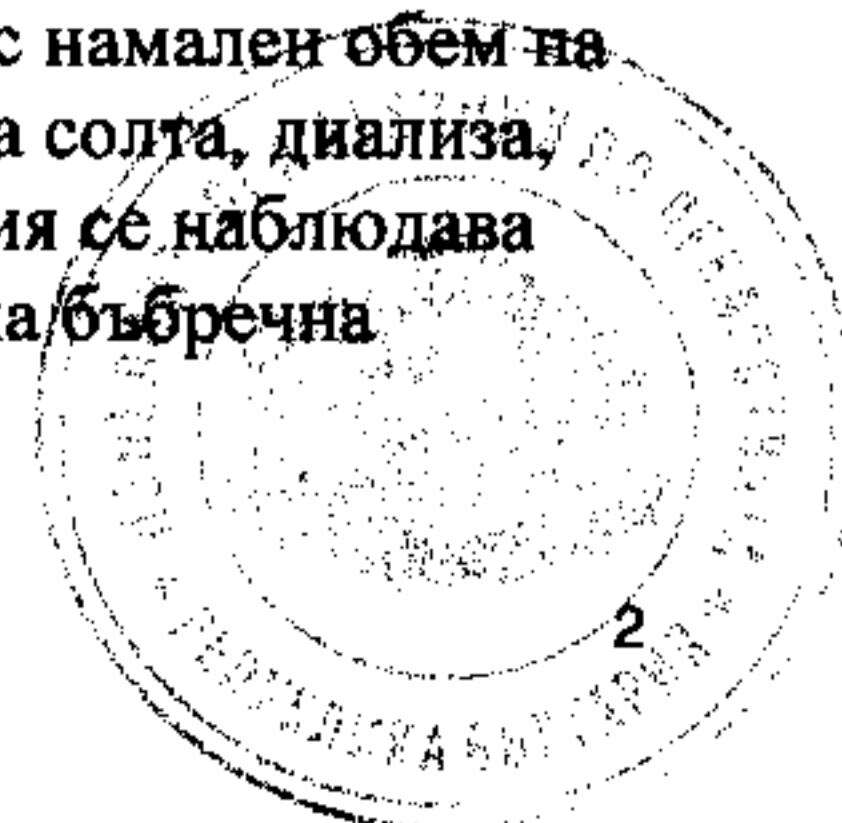
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Симптоматична хипотония

Налага се особено внимателно мониториране след приложението на еналаприл при:

- тежка хипотония със систолично кръвно налягане под 90 mmHg
- декомпенсирана сърдечна недостатъчност

Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при хипертонични пациенти без усложнения. По-вероятно е симптоматична хипотония да настъпи при хипертонични пациенти, приемащи еналаприл, ако пациентът е с намален обем на течности, напр. от диуретична терапия, диетично ограничение на солта, диализа, диария или повръщане (вж. точка 4.5). Симптоматична хипотония се наблюдава при пациенти със сърдечна недостатъчност, с или без асоциирана бъбречна



недостатъчност. Това е най-вероятно да настъпи при пациенти с по-тежки степени на сърдечна недостатъчност, което се изразява при употребата на високи дози бримкови диуретици, хипонатремия или функционално бъбречно увреждане. При тези пациенти, терапията трябва да започне под медицинско наблюдение и пациентите трябва да бъдат внимателно мониториращи, всеки път когато дозата на еналаприл и/или на диуретика бъде променена. Подобни съображения могат да се приложат при пациенти с исхемична сърдечна или цереброваскуларна болест, при който прекомерното понижаване на кръвното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или цереброваскуларен инцидент.

Ако настъпи хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение и ако е необходимо, трябва да получи интравенозно вливане на физиологичен разтвор. Преходен хипотоничен отговор не е противопоказание за последващи дози, които могат обикновено да се приложат без трудности, след като кръвното налягане се повиши след увеличаване на обема.

При някои пациенти със сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско кръвно налягане, може да настъпи допълнително понижаване на системното кръвно налягане след приложение на еналаприл. Този ефект се очаква и обикновено не е причина за прекъсване на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична, може да се наложи намаляване на дозата и/или прекъсване на диуретика и/или еналаприл.

Синдром на болния синус

Препоръчна се особено повишено внимание при употребата на лерканидипин при пациенти със синдром на болния синус (без пейсмейкър).

Лявокамерна дисфункция и исхемична болест на сърцето

Въпреки, че контролираните хемодинамични проучвания не откриват увреждане на вентрикулната функция, трябва да се упражни повишено внимание при лечение с блокери на калциевите канали при пациенти с лявокамерна дисфункция. Счита се, че пациентите с исхемична болест на сърцето показват повишен кардиоваскуларен риск при лечение с някои дихидропиридинови с краткотрайно действие. Въпреки, че лерканидипин е дълготрайно действащ, препоръчва се повишено внимание при тези пациенти. В редки случаи, някои дихидропиридинови могат да причинят прекордиална болка или ангина пекторис. Много рядко, пациенти с предварително съществуваща ангина пекторис, могат да изпитват повишена честота, продължителност и тежест на кризите. Могат да се наблюдават изолирани случаи на миокарден инфаркт (вж. точка 4.8).

Употреба при бъбречно увреждане

Налага се особено повишено внимание при започване на лечение с еналаприл при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Рутинното мониториране на серумния калий и креатинин по време на лечение с еналаприл е част от нормалната медицинска грижа за тези пациенти.

Има съобщения за бъбречна недостатъчност, свързана с употребата на еналаприл, особено при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или подлежаща бъбречна болест, включително стеноза на бъбречната артерия. Бъбречната недостатъчност при лечение с еналаприл е обикновено обратима, ако е диагностицирана на време и подходящо лекувана.

При някои хипертоници с предварително съществуваща бъбречна болест, комбинацията на еналаприл с диуретик може да доведе до повишаване на кръвната урея и креатинин. Може да се наложи намаляване на дозата на еналаприл и/или



преустановяване на диуретика. В тези случаи, трябва да се има пред вид възможността за подлежаща стеноза на бъбречната артерия (вж. точка 4.4, Реноваскуларна хипертония).

Реноваскуларна хипертония

При пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствения функциониращ бъбрек, има особен риск да се развие хипотония или бъбречна недостатъчност по време на терапия с АСЕ-инхибитор. Лечението при тези пациенти трябва да започне под внимателно медицинско наблюдение с ниски дози и внимателно коригиране. Бъбречната функция трябва да бъде оценена преди започване и внимателно мониторирана по време на лечението.

Бъбречна трансплантация

Няма опит с употреба на лерканидипин или еналаприл при пациенти, претърпели наскоро бъбречна трансплантация. Поради това, не се препоръчва лечение със Леркаприл при тези пациенти.

Чернодробна недостатъчност

Антихипертоничният ефект на лерканидипин може да бъде засилен при пациенти с чернодробна дисфункция.

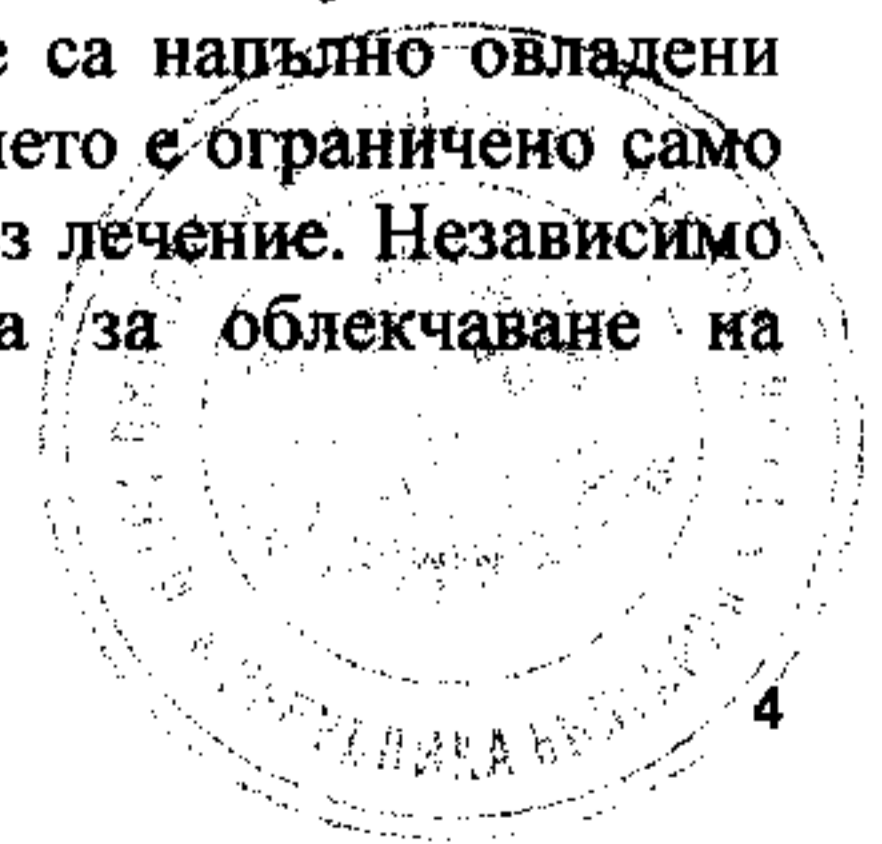
Рядко, при лечение с АСЕ-инхибитор, се наблюдава синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза (понякога фатална). Механизмът на този синдром не е ясен. Пациентите, които развиват жълтеница или подчертано повишаване на чернодробните ензими при употребата на АСЕ-инхибитори трябва да спрат приема на АСЕ-инхибитора и да получат подходящо лечение.

Неутропения/агранулоцитоза

Неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия са съобщени при пациенти с АСЕ-инхибитори. Неутропенията е рядка при пациенти с нормална бъбречна функция и без особени рискови фактори. Еналаприл трябва да се използва с изключително повишено внимание при пациенти с колагенозна съдова болест, при тези, лекувани с имunosупресори, алопуринол, прокаинамид или при които са налице няколко от тези рискови фактори, особено предварително съществуващо увреждане на бъбречната функция. Тежки инфекции настъпват при някои от тези пациенти, които в малко случаи не се повлияват от интензивно лечение с антибиотици. Ако при такива пациенти се използва еналаприл, препоръчва се редовно мониториране на левкоцитите и пациентите трябва да бъдат напътствани да съобщят за всеки признак на инфекция на своя лекар.

Свръхчувствителност/ангионевротичен едем

Съобщен е ангионевротичен едем със засягане на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, включително с еналаприл. Той може да настъпи по всяко време на лечението. В подобни случаи, еналаприл трябва незабавно да се спре. Пациентът трябва да бъде внимателно мониториран, за да е сигурно, че симптомите са напълно овладени преди изписване от болницата. В случаите, когато подуването е ограничено само на лицето и устните, симптомите обикновено отзвучават без лечение. Независимо от това, противохистаминовите препарати са от полза за облекчаване на симптомите.



Ангионевротичният едем с ларингеално засягане може да бъде фатален. Когато езикът, глотисът или ларинксът са засегнати и има опасност да причинят респираторна обструкция, трябва без отлагане да се започне подходящо лечение (напр. подкожно приложение на адреналин [разреден 1:1000]) и/или мерки за осигуряване на свободен дихателен път.

По-висока честота на ангионевротичен едем с АСЕ-инхибитори се съобщава при чернокожи пациенти, в сравнение с нечернокожи пациенти.

Пациенти с анамнеза за ангиоедем, който не е причинен от АСЕ-инхибитор могат да имат по-висок риск за развитие на ангиоедем, ако трябва да приемат АСЕ-инхибитор (вж. също точка 4.3).

Анафилактоидни реакции по време на десенсибилизация с отрови от насекоми

Животозастрашаващи анафилактоидни реакции настъпват рядко по време на десенсибилизираща терапия с отрови от насекоми и едновременна употреба на АСЕ-инхибитор. Тези реакции могат да се избегнат чрез временно прекъсване на АСЕ-инхибитора преди всяка десенсибилизация.

Анафилактоидни реакции по време на LDL-афереза

Животозастрашаващи анафилактоидни реакции настъпват рядко по време на ниска плътност липопротеин (LDL)-афереза с декстран сулфат и едновременна употреба на АСЕ-инхибитор. Тези реакции могат да се избегнат чрез временно прекъсване на АСЕ-инхибитора преди всяка афереза.

Диабетици

Внимателно мониториране на кръвната захар трябва да се провежда през първия месец на лечение с АСЕ-инхибитор при пациенти с диабет, лекувани с перорални антидиабетни средства или инсулин (вж. точка 4.5).

Кашлица

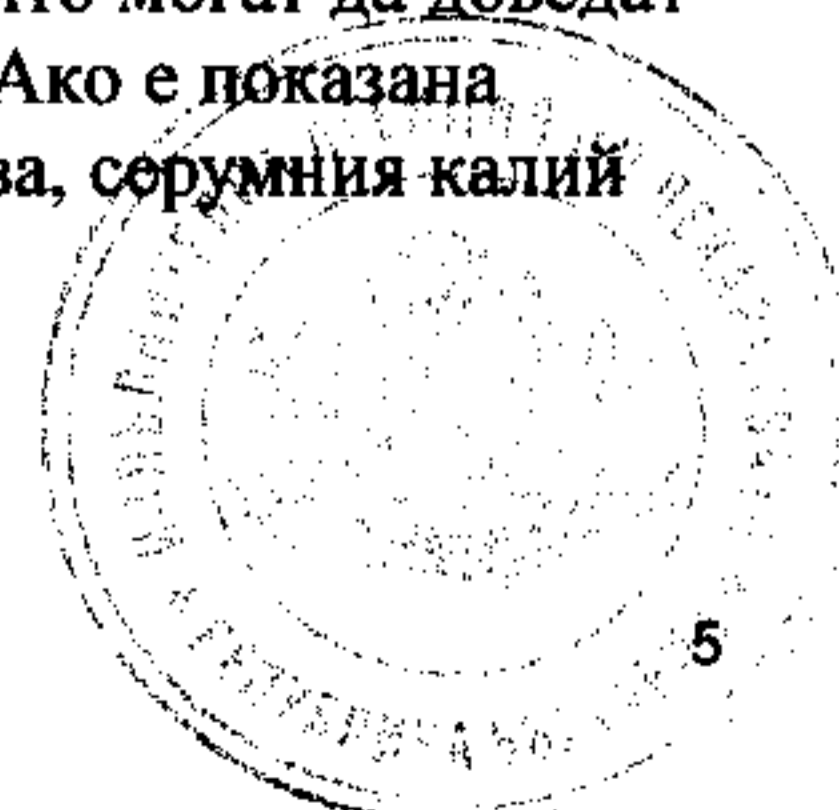
Съобщена е кашлица във връзка с употребата на АСЕ-инхибитори. Обикновено, кашлицата е непродуктивна, упорита и намалява след прекъсване на терапията. Кашлица, индуцирана от АСЕ-инхибитор, трябва също да се има пред вид в диференциалната диагноза на кашлица.

Хирургия/анестезия

При пациенти, подложени на голяма хирургична интервенция или анестезия с вещества, които понижават кръвното налягане, еналаприл потиска образуването на ангиотензин II, което обикновено настъпва в резултат на компенсаторна секреция на ренин. Ако в резултат на този механизъм се развие хипотония, тя може да се коригира с увеличаване на обема.

Хиперкалемия

Повишение на серумния калий се наблюдава при някои пациенти с АСЕ-инхибитори, включително еналаприл. Рисковите фактори за хиперкалемия са: бъбречна недостатъчност, захарен диабет, едновременно лечение с калий съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта, както и едновременното лечение с други лекарства, които могат да доведат до повишаване на серумните нива на калий (напр. хепарин). Ако е показана едновременната употреба на едно от гореспоменатите вещества, серумния калий трябва редовно да се следи.



Индуктори на СYP3A4

СYP3A4 индуктори като антиконвулсанти (напр. фенитоин, карбамазепин) и рифампицин могат да понижат серумните нива на лерканидипин, така че ефикасността на лекарството може да бъде по-ниска от очакваната (вж. точка 4.5).

Други лекарства, които не се препоръчват

Това лекарство като цяло не се препоръчва в комбинация с литий, калий съхраняващи диуретици, калиеви добавки и естрамустин (вж. точка 4.5)

Етнически разлики

Както и при други АСЕ-инхибитори, еналаприл е очевидно по-малко ефикасен при понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при нечернокожи пациенти, вероятно защото плазмените нива на ренин са често по-ниски при чернокожата хипертензивна популация.

Бременност

Леркаприл не се препоръчва при бременност.

АСЕ-инхибитори, като еналаприл не трябва да се стартират по време на бременност. Освен ако продължаването на АСЕ-инхибиторната терапия се преценява като много важно, пациентките, които планират бременност трябва да бъдат прехвърлени на алтернативни антихипертонични терапии, които имат установена характеристика на безопасност за употреба при бременност. Когато се установи бременност, лечението с АСЕ-инхибитори трябва да бъде спряно веднага и ако е необходимо, трябва да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Употребата на лерканидипин също не се препоръчва по време на бременност или при жени, които планират бременност (вж. точка 4.6)

Кърмене

Употребата на Леркаприл не се препоръчва по време на кърмене (вж. точка 4.6).

Педиатрична употреба

Безопасността и ефикасността на тази асоциация не е установена при контролирани проучвания при деца.

Алкохол

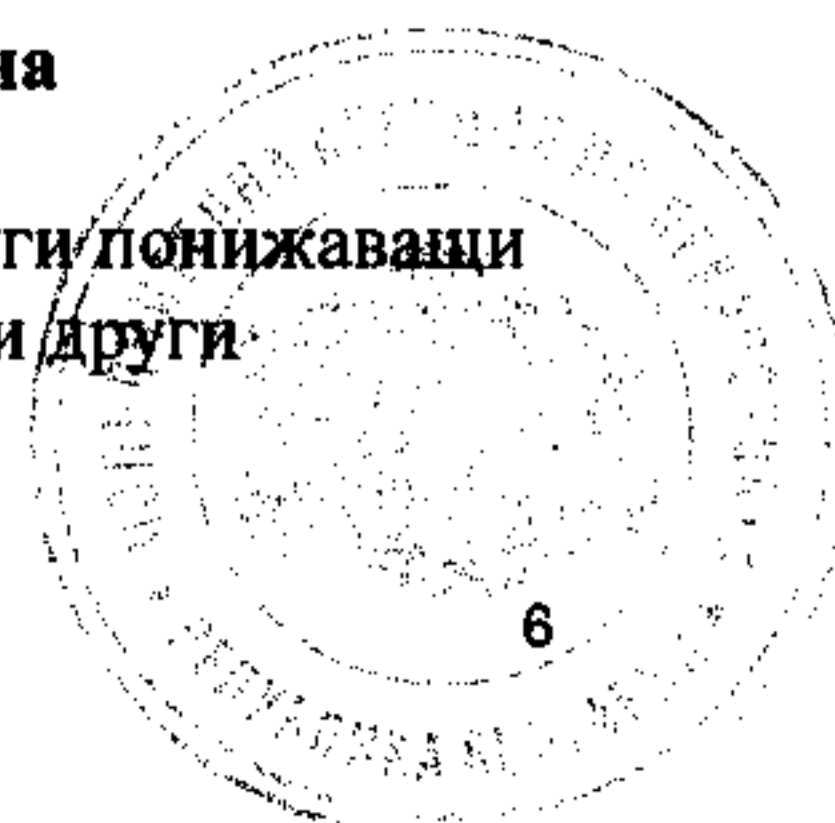
Алкохолът трябва да се избягва, тъй като може да засили ефекта на вазодилатативните антихипертонични средства (вж. точка 4.5).

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат Леркаприл.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антихипертоничният ефект на Леркаприл може да се засили от други понижавачи налягането лекарства като диуретици, бета-блокери, алфа-блокери и други



вещества.

Като допълнение, следните взаимодействия са наблюдавани с едно или друго съставно вещество на комбинирания продукт.

Еналаприл малеат

Някои активни вещества или терапевтични класове могат да благоприятстват развитието на хиперкалемия: калиеви соли, калий съхраняващи диуретици, ACE инхибитори, ангиотензин II инхибитори, нестероидни противовъзпалителни средства, хепарини (с ниско молекулярно тегло или нефракционирани), циклоспорин, такролимус и триметоприм.

Появата на хиперкалемия може да зависи от съществуването на асоциирани рискови фактори.

Този риск е повишен в комбинация с гореспоменатите лекарствени продукти.

Непрепоръчвани комбинации

Калий съхраняващи диуретици или калиеви добавки

ACE-инхибиторите намаляват загубата на калий, причинена от диуретици. Калий съхраняващите диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиевите добавки или калий-съдържащите заместители на солта могат да доведат до значително повишаване на серумния калий. Ако едновременната употреба е показана, поради установена хипокалемия, те трябва да се употребяват с повишено внимание и често мониториране на серумния калий (вж. точка 4.4).

Литий

Обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсични ефекти са съобщени при едновременното приложение на литий с ACE-инхибитори. Едновременната употреба на тиазидни диуретици може да повиши серумните концентрации на литий и по този начин да засили риска от литиева токсичност с ACE-инхибитори. Поради това, не се препоръчва употребата на еналаприл с литий, но ако комбинацията е необходима, серумните нива на литий трябва внимателно да се следят (вж. точка 4.4).

Естрамустин:

Риск от повишени нежелани реакции като ангионевротичен едем (ангиоедем) (вж. точка 4.4).

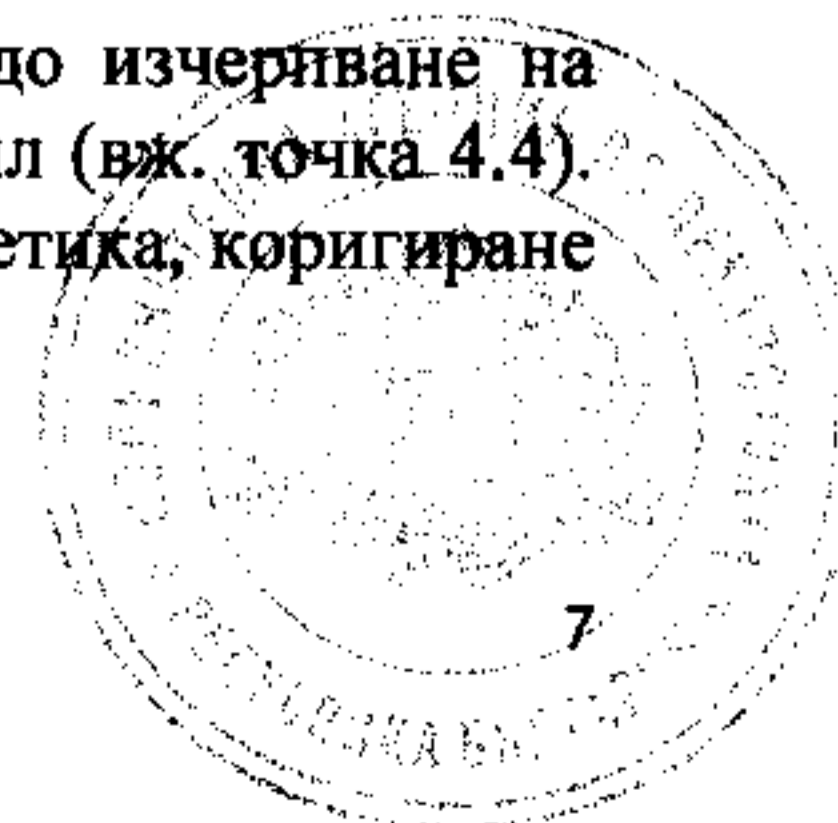
Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

Антидиабетици

Епидемиологични проучвания показват, че едновременното приложение на ACE-инхибитори и антидиабетни лекарства (инсулин, перорални антидиабетици) може да причини засилване на ефекта на понижаване на кръвната захар с риск от хипогликемия. Тези случаи очевидно настъпват по-често в първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане.

Диуретици (тиазидни или бримкови диуретици)

Предишно лечение с високи дози диуретици може да доведе до изчерпване на обема и риск от хипотония при започване на лечение с еналаприл (вж. точка 4.4). Хипотоничните ефекти могат да се намалят чрез спиране на диуретика, коригиране



на изчерпания обем, даване на сол или започване на лечение с ниска доза еналаприл.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НПВС)

Хроничното лечение с НПВС може да намали антихипертоничния ефект на ACE-инхибитора. НПВС и ACE-инхибиторите упражняват допълнителен ефект върху повишаването на серумния калий и могат да доведат до влошаване на бъбречната функция. Това обикновено е обратимо. Рядко, може да настъпи остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с нарушена бъбречната функция, като пациенти в напреднала възраст или обезводнени пациенти.

Баклофен

Повишен антихипертоничен ефект. Да се следи кръвното налягане и ако е необходимо да се промени антихипертоничната дозировка.

Циклоспорин

Циклоспорин повишава риска от хиперкалемия с ACE-инхибиторите.

Алкохол

Алкохолът засилва хипотоничния ефект на ACE-инхибиторите.

Комбинации, които трябва да се вземат под внимание

Амифостин

Повишен антихипертоничен ефект.

Трициклични антидепресанти/невролептици/анестетици/наркотици

Едновременната употреба на някои анестетични вещества, трициклични антидепресанти и невролептици с ACE-инхибитори може да доведе до допълнително понижаване на кръвното налягане (вж. точка 4.4).

Кортикостероиди, тетракозактид (системен) (с изключение на хидрокортизон използван като заместител при болестта на Addison):

Намален антихипертоничен ефект (кортикостероид-индуцирано сол/обем задържане).

Други антихипертонични средства

Едновременната употреба с други антихипертонични средства може да повиши хипотоничния ефект на еналаприл. Едновременната употреба с глицерил тринитрат и други нитрати или вазодилатори може допълнително да понижи кръвното налягане.

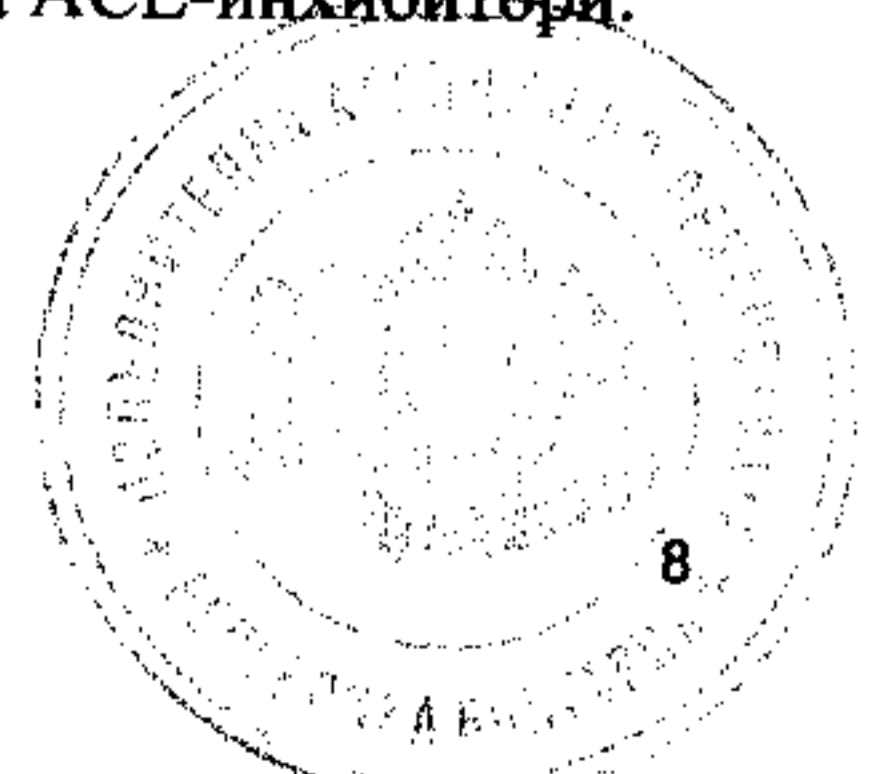
Алопуринол, цитостатични или имunosупресивни вещества, системни кортикостероиди или прокаинамид

Едновременното приложение с ACE-инхибитори може да доведе до повишен риск от левкопения.

Анти-ацидни средства

Анти-ацидните средства индуцират понижена бионаличност на ACE-инхибитори.

Симпатикомиметици



Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертоничните ефекти на АСЕ-инхибитори.

Възможен е понижен отговор на пресорни амини (напр. адреналин), но не е достатъчен да изключи употребата им.

Ацетилсалицилова киселина и тромболитици

Еналаприл може да се приложи без проблеми едновременно с ацетилсалицилова киселина (в подходящи дози за кардиоваскуларна профилактика) и тромболитици.

Злато

Нитритоидни реакции (симптомите включват зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) са съобщени рядко при пациенти лекувани с инжекционно злато (натриев оротиомалат) и едновременна АСЕ-инхибиторна терапия, включително еналаприл.

Лерканидипин

Противопоказани комбинации

Инхибитори на СYP3A4

Тъй като лерканидипин се метаболизира от ензима СYP3A4, едновременното приложение инхибитори и индуктори на СYP3A4 могат да взаимодействат с метаболизма и екскрецията на лерканидипин.

Комбинацията на лерканидипин и силни инхибитори на СYP3A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, ритонавир, еритромицин, тролеандомицин) е противопоказана (вж. точка 4.3).

Проучване на взаимодействието с кетоконазол, силен инхибитори на СYP3A4, показва изразено увеличение на плазмените нива на лерканидипин (15-кратно повишаване на площта под лекарствената крива на концентрация-време, АUC, и 8-кратно повишение на C_{max} на евтомер S- лерканидипин).

Циклоспорин

Циклоспорин и лерканидипин не трябва да се употребяват заедно (вж. точка 4.3).

Повишени плазмени концентрации на двете лекарства са наблюдавани след едновременно приложение. Проучване при млади, здрави доброволци не показва промени в плазмените нива на лерканидипин, когато циклоспоринът е приет 3 часа след приемане на лерканидипин, но АUC на циклоспорина се покачва с 27%. Едновременното приложение на лерканидипин с циклоспорин причинява 3-кратно повишаване на плазмените нива на лерканидипин и 21% повишаване на АUC на циклоспорина.

Сок от грейпфрут

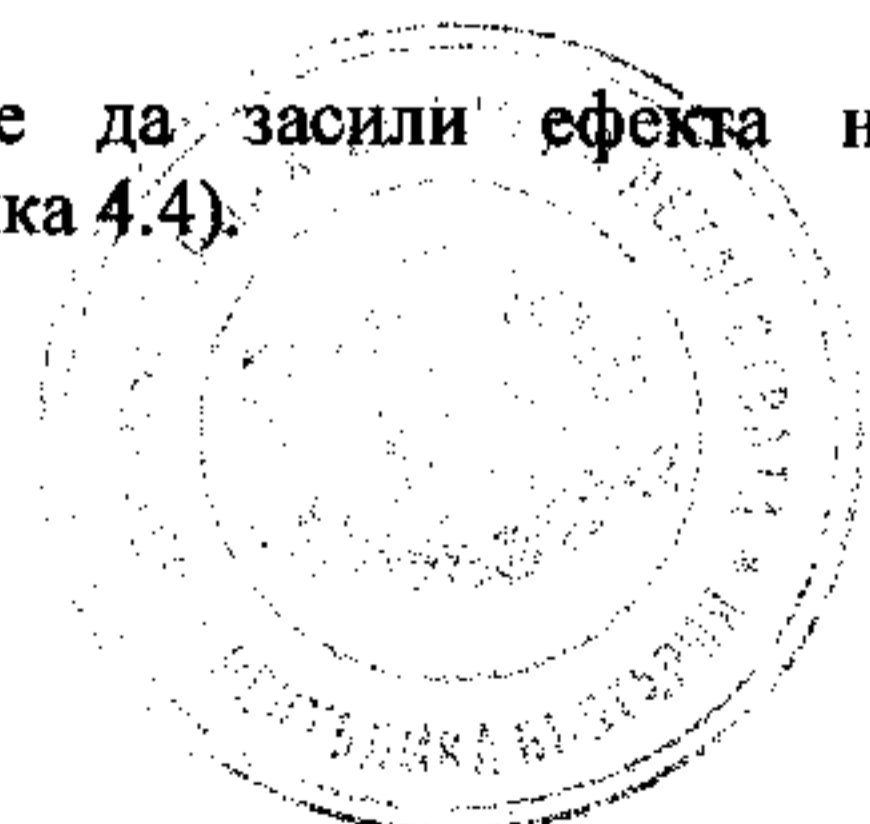
Лерканидипин не трябва да се приема със сок от грейпфрут (вж. точка 4.3).

Както и при други дихидропиридинови, метаболизмът на лерканидипин може да бъде потиснат от приемане на сок от грейпфрут, което води до повишаване на системната наличност на лерканидипин и повишен хипотоничен ефект.

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

Алкохол

Алкохолът трябва да се избягва, тъй като може да засили ефекта на вазодилаторните антихипертензивни средства (вж. точка 4.4).



Субстрати на CYP3A4

Препоръчва се повишено внимание при едновременно предписване на лерканидипин с други субстрати на CYP3A4 като терфенадин, астемизол, клас III антиаритмици, напр. амиодарон, хинидин.

Индуктори на CYP3A4

Към едновременната употреба на лерканидипин с CYP3A4 индуктори като антиконвулсанти (напр. фенитоин, карбамазепин) и римфапицин трябва да се подходи с повишено внимание, тъй като антихипертоничният ефект на лерканидипин може да бъде намален. Поради това, кръвното налягане трябва да бъде мониторирано по-често от обикновено.

Дигоксин

Едновременното приложение на 20 mg лерканидипин при пациенти, хронично лекувани с β -метилдигоксин, не показва данни за фармакокинетично взаимодействие. Здрави доброволци, лекувани с дигоксин след приложение на 20 mg лерканидипин показват средно повишение на дигоксин C_{max} с 33%, докато нито AUC, нито бъбречният клирънс са значително нарушени. Пациенти със съпътстващ дигоксин трябва да бъдат внимателно мониторирани за клинични прояви на дигоксинова токсичност.

Комбинации, които трябва да се вземат под внимание

Мидазолам

При доброволци в напреднала възраст, едновременното приложение на перорален мидазолам 20 mg засилва абсорбцията на лерканидипин (с около 40%) и понижава скоростта му на абсорбция (t_{max} е забавено от 1,75 до 3 часа). Не настъпват промени в концентрациите на мидазолам.

Метопролол

Когато лерканидипин е едновременно приложен с метопролол - β -блокер, предимно елиминиран от черния дроб - бионаличността на метопролол е непроменена, докато бионаличността на лерканидипин е намалена с 50%. Този ефект може да се дължи на намаления чернодробен кръвен поток, причинен от β -блокери и поради това би могъл да настъпи и с други средства от този клас лекарства. Независимо от това, лерканидипин може да бъде безопасно употребен едновременно с блокери на β -адренергичните рецептори.

Циметидин

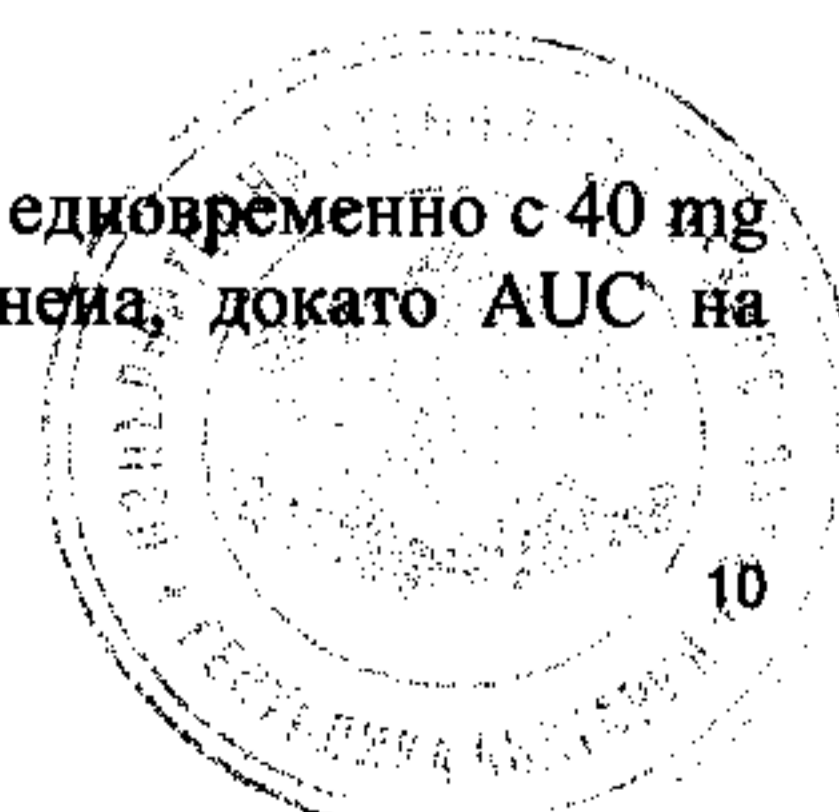
Едновременното приложение на циметидин 800 mg дневно не причинява значителни промени в плазмените нива на лерканидипин, но се налага повишено внимание при по-високи дози тъй като бионаличността на лерканидипин и съответно неговият хипотоничен ефект, могат да бъдат повишени.

Флуоксетин

Проучване на взаимодействието с флуоксетин (инхибитор на CYP2D6 и CYP3A4), проведено при здрави доброволци на възраст 65 ± 7 години (средна стойност \pm s.d.), не показва клинично значима промяна на фармакокинетиката на лерканидипин.

Симвастатин

Когато 20 mg доза лерканидипин е многократно приложена едновременно с 40 mg симвастатин, AUC на лерканидипин не е значимо променена, докато AUC на



симвастатин е повишена с 56%, а тази на неговия главен активен метаболит, β-хидроксиацид с 28%. Малко вероятно е подобни промени да са от клинична значимост. Не се очаква взаимодействие, ако лерканидипин е приложен сутрин, а симвастатин вечер, както се препоръчва за такова лекарство.

Варфарин

Едновременното приложение на 20 mg лерканидипин на гладно при здрави доброволци не нарушава фармакокинетиката на варфарин.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

За еналаприл

Употребата на АСЕ инхибитори (еналаприл) не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АСЕ инхибитори (еналаприл) е противопоказана през 2-ри и 3-ти триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни във връзка с риска за тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори през първия триместър на бременността не са заключителни. Въпреки това не може да се изключи малко повишен риск. Освен, ако продължаването на АСЕ-инхибиторната терапия се преценява като много важно, пациентките, които планират бременност трябва да бъдат прехвърлени на алтернативни антихипертонични терапии, които имат устоянен профил на безопасност за употреба при бременност. Когато се установи бременност, лечението с АСЕ-инхибитори трябва да бъде спряно веднага и ако е необходимо, трябва да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на АСЕ инхибиторна терапия през втория и третия триместър индуцира фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена черепна осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалемия) (вж. също точка 5.3). Препоръчва се ултразвукова проверка на бъбречната функция и черепната осификация в случай, че настъпи експозиция на АСЕ инхибитор през втория триместър на бременността. Новородените, чиито майки са приемали АСЕ инхибитори трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4). Еналаприл преминава през плацентата, но е успешно отстранен от циркулацията на новороденото чрез перитонеална диализа в клинично значими количества. Теоретично, той може да бъде отстранен и с обменна трансфузия.

За лерканидипин

Експерименталните проучвания при животни с лерканидипин не показват тератогенни ефекти, но такива са наблюдавани с други дихидропиридинови вещества.

За лерканидипин няма клинични данни за експозирани бременности, поради което не се препоръчва употребата по време на бременност или при жени, които планират бременност.

За комбинацията еналаприл и лерканидипин

Като резултат, употребата на Леркаприл не се препоръчва по време на първия триместър на бременност и е противопоказан след втория триместър.



Кърмене

Еналаприл и еналаприлат са налице в кърмата при хора.

Екскрецията на лерканидипин в кърмата при хора не е известна.

Като резултат, употребата на Леркаприл не се препоръчва по време на кърмене.

Фертилитет

Обратими биохимични промени в главата на сперматозоида, които могат да нарушат оплождането, са съобщени при някои пациенти, лекувани с блокери на каналите. В случаите, при които многократно *in-vitro* оплождане е неуспешно и не може да се намери друго обяснение, трябва да се обсъди възможността блокерите на каналите да бъдат причината.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

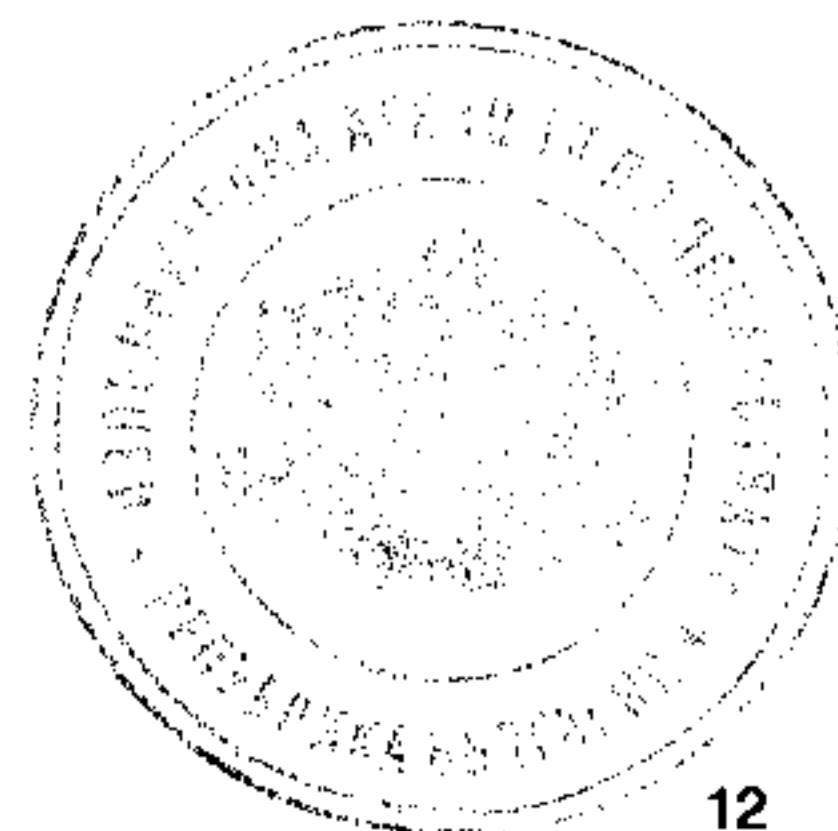
Клиничният опит със Леркаприл и неговите съставки показва, че увреждане на способността за шофиране и работа с машини е малко вероятно. Независимо от това, препоръчва се повишено внимание, тъй като могат да се появят замаяване, астения, умора и в редки случаи, сънливост (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции при комбинирания препарат са подобни на тези, наблюдавани при едната или другата съставка, приложени самостоятелно.

При контролирани клинични изпитвания със Леркаприл 10 mg/10 mg, включващи 329 пациенти, нежеланите ефекти са съобщени, както е показано в следната таблица.

Следвана е системно-органната класификация и честота по MedDRA конвенцията данни: много чести (> 1/10), чести ($\geq 1/100$ до <1/10), нечести ($\geq 1/1000$ до <1/100), редки ($\geq 1/10000$ до < 1/1000), много редки (<1/10000), с неизвестна честота (не могат да се определят от наличните данни).

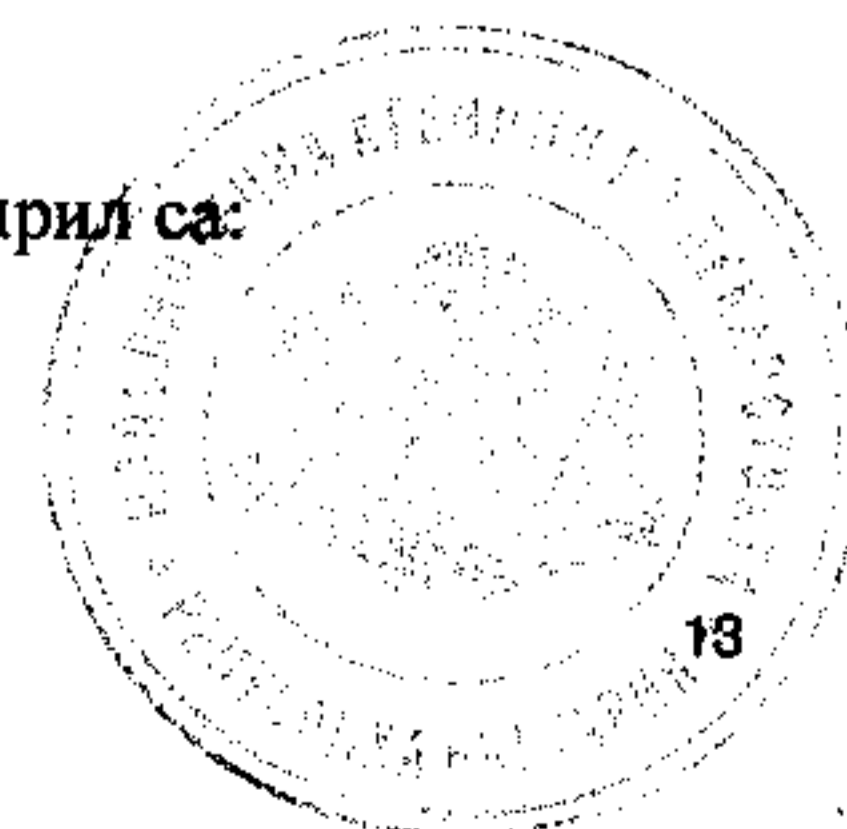


Честота	Чести (=1/100 до <1/10)	Нечести (=1/1000 до <1/100)
Системо-органна класификация		
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност*
Нарушения на нервната система	Замайване	Главоболие
Нарушения на ухото и лабиринта	Вертиго, включително позиционно вертиго	
Сърдечни нарушения		Палпитации Тахикардия*
Съдови нарушения		Хипотония* Циркулаторен колапс*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Сухота в гърлото*
Стомашно-чревни нарушения		Горна абдоминална болка* Гадене*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Дерматит* Еритем* Едем на устните* Уртикария*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Полиурия* Полакиурия*
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Еректилна дисфункция*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора Астения*
Изследвания		Понижен хемоглобин*
Забележка: * само при 1 пациент		

Допълнителна информация за отделните компоненти.

Само еналаприл

Между нежеланите лекарствени реакции, съобщени за еналаприл са:



Нарушения на кръвоносната и лимфна системи:

Нечести: анемия (включително апластична и хемолитична форми)

Редки: неутропения, тромбоцитопения, агранулоцитоза, недостатъчност на костния мозък, панцитопения, лимфаденопатия

Нарушения на имунната система:

Чести: свръхчувствителност, ангиоедем: ангионевротичен едем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса са съобщени (вж. точка 4.4)

Редки: автоимунна болест

Нарушения на метаболизма и храненето:

Нечести: хипогликемия (вж. точка 4.4), анорексия

Психични нарушения:

Чести: депресия

Нечести: състояние на обърканост, сънливост, безсъние, нервност

Редки: абнормни сънища, нарушения на съня

Нарушения на нервната система:

Много чести: замайване

Чести: главоболие

Нечести: парестезия

Нарушения на окото:

Много чести: замъглено виждане

Нарушения на ухото и лабиринта:

Нечести: вертиго, тинитус

Сърдечни нарушения:

Чести: миокарден инфаркт, вероятно последствие от прекомерната хипотония при високо-рискови пациенти (вж. точка 4.4), аритмия, ангина пекторис, тахикардия

Нечести: палпитации

Съдови нарушения:

Чести: хипотония, синкоп, цереброваскуларен инцидент, вероятно последствие от прекомерната хипотония при високо-рискови пациенти (вж. точка 4.4)

Нечести: зачервяване, ортостатична хипотония

Редки: феномен на Raynaud

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Много чести: кашлица

Чести: диспнея

Нечести: ринорея, фаринголарингеална болка и дисфония, бронхоспазъм/астма

Редки: белодробен инфилтрат, ринит, алергичен алвеолит/еозинофилна пневмония

Стомашно-чревни нарушения:

Много чести: гадене

Чести: диария, абдоминална болка, дисгеузия

Нечести: илеус, панкреатит, повръщане, диспепсия, констипация, стомашен дискомфорт, сухота в устата, пептична язва



Редки: стоматит, афтозен стоматит, глосит
Много редки: интестинален ангиоедем

Хепато-билиарни нарушения:

Редки: чернодробна недостатъчност, хепатит – или холестатичен хепатит или чернодробна некроза, холестаза (включително жълтеница)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: обрив

Нечести: хиперхидроза, сърбеж, уртикария, алоpecia

Редки: мултиформен еритем, синдром на Stevens-Johnson, ексфолиативен дерматит, токсична епидермална некролиза, пемфигус

Съобщен е комплекс от симптоми, който може да включва някои или всички от следните симптоми: температура, серозит, васкулит, миалгия/миозит, артралгия/артрит, позитивни антинуклеарни антитела (ANA), повишена скорост на седиментация на еритроцитите (ESR), еозинофилия и левкоцитоза. Могат да се появят обрив, фоточувствителност или други дерматологични прояви.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Нечести: мускулни спазми

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Нечести: бъбречно увреждане, бъбречна недостатъчност, протеинурия

Редки: олигурия

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Нечести: еректилна дисфункция

Редки: гинекомастия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много чести: астения

Чести: умора, гръдна болка

Нечести: прилошаване

Изследвания:

Чести: повишен кръвен калий, повишен кръвен креатинин

Нечести: повишена кръвна урея, понижен кръвен натрий

Редки: понижен хемоглобин, понижен хематокрит, повишени чернодробни ензими, повишен кръвен билирубин.

Само леркапидин

Нежелани реакции настъпват приблизително при 1,8% от лекуваните пациенти.

Най-често съобщените нежелани лекарствени реакции при контролирани клинични изпитвания са главоболие, замаяване, периферен едем, тахикардия, палпитации и изчервяване, всеки от които се проявява при по-малко от 1% от пациентите.

Нарушения на имунната система

Много редки: свръхчувствителност



Психични нарушения

Редки: сънливост

Нарушения на нервната система

Нечести: главоболие, замайване

Сърдечни нарушения

Нечести: тахикардия, палпитации

Редки: ангина пекторис

Съдови нарушения

Нечести: зачервяване

Много редки: синкоп

Стомашно-чревни нарушения

Редки: гадене, диспепсия, диария, абдоминална болка, повръщане

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: обрив

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Редки: миалгия

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки: полиурия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: периферен едем

Редки: астения, умора

Следните нежелани реакции са съобщени много рядко в спонтанни съобщения от пост-маркетингов опит (<1/10000): гингивална хипертрофия, обратими повишения на серумните нива на чернодробните трансаминази, хипотония, уринарна честота и гръдна болка.

Някои дихидропиридинови могат рядко да доведат до прекордиално локализирана болка или ангина пекторис. Много рядко, пациенти с предварително съществуваща ангина пекторис могат да изпитват повишена честота, продължителност или тежест на тези кризи. Могат да настъпят изолирани случаи на миокарден инфаркт.

Лерканидипин не изглежда да има някакъв нежелан ефект върху кръвната захар или серумните липидни нива.

4.9 Предозиране

До момента няма съобщени случаи на предозиране на Леркаприл.

Най-вероятните симптоми на предозиране са тежка хипотония, брадикардия, рефлексна тахикардия, шок, ступор, електролитни нарушения и бъбречна недостатъчност.

Мерки при предозиране:



Лечението е насочено главно към изхвърляне на отровата и възстановяване на стабилни кардиоваскуларни състояния. Препоръчва се обилен гастрален лаваж след перорално приемане – по възможност комбиниран с интестинална иригация.

Опит с предозиране на еналаприл

Има ограничени данни за предозиране при хора.

Симптоми:

Най-изразените прояви на предозиране, съобщени досега, са подчертана хипотония (която настъпва около шест часа след поглъщане на таблетките), едновременно с блокиране на системата ренин-ангиотензин и ступор.

Симптомите, свързани с предозиране на ACE инхибитори могат да включват циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, палпитации, брадикардия, замайване, безпокойство и кашлица. Серумни нива на еналаприлат 100- и 200-кратно по-високи от обичайно налюдаваните при терапевтични дози са съобщени след поглъщане съответно на 300 mg и 440 mg еналаприл.

Лечение:

Препоръчаното лечение на предозиране е интравенозно вливане на физиологичен разтвор. Ако настъпи хипотония, пациентите трябва да се поставят в шокова позиция. Лечение с инфузия на ангиотензин II и/или интравенозни катехоламини също може да се обсъди, ако е на разположение. Ако таблетките са погълнати скоро, трябва да се вземат мерки за елиминирането на еналаприл малеата (напр. повръщане, гастрален лаваж, приложение на абсорбенти или натриев сулфат). Еналаприлат може да бъде отделен от циркулацията чрез хемодиализа (вж. точка 4.4). Лечение с пейсмейкър е показано при резистентна на терапия брадикардия. Жизнени показатели, серумни електролити и креатинин трябва да се мониторираат постоянно.

Опит с предозиране на леркапидин

Симптоми:

Както и при други дихидропиридинови, предозирането може да се очаква да причини прекомерна периферна вазодилатация с изразена хипотония и рефлексна тахикардия.

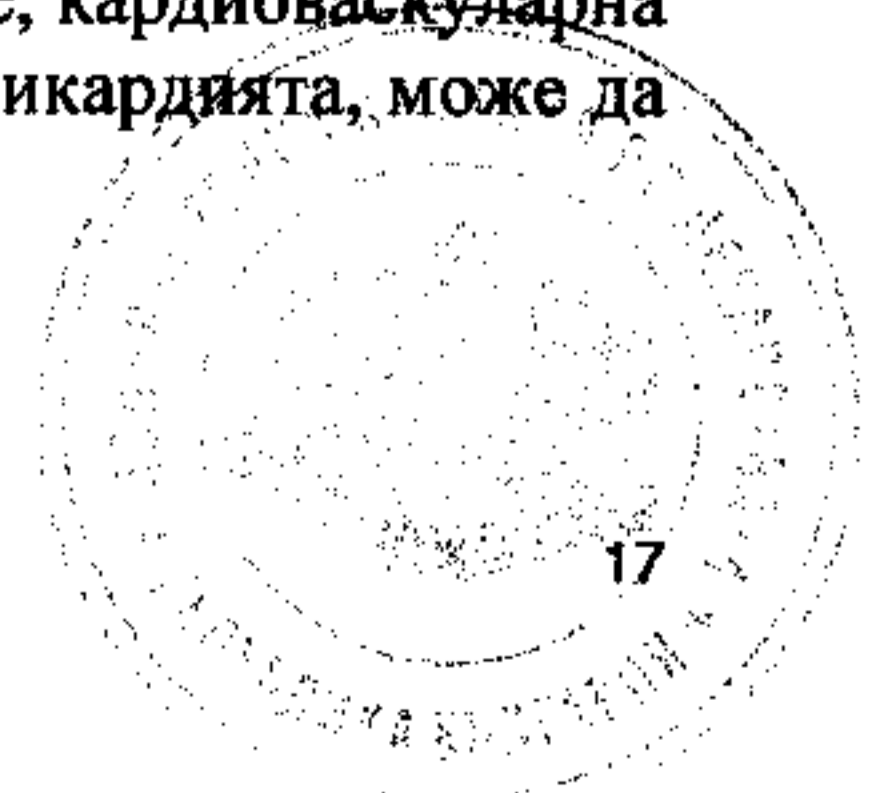
От пост-маркетинговия опит са съобщени три случая на предозиране (150 mg, 280 mg и 800 mg леркапидин съответно са погълнати при опит за самоубийство). Първият пациент развива сънливост. Вторият пациент развива кардиогенен шок с тежка миокардна исхемия и лека бъбречна недостатъчност. Третият пациент показва повръщане и хипотония.

Всички пациенти се възстановяват без трайни последици.

Лечение:

В гореспоменатите случаи, лечението се състои съответно в: гастрален лаваж, висока доза катехоламини, фуросемид, дигиталис и парентерални плазмени обемозаместители, активен въглен, лаксативи и интравенозен допамин.

В случай на тежка хипотония, брадикардия и загуба на съзнание, кардиоваскуларна поддръжка с интравенозен атропин за противодействие на брадикардията, може да е от полза.



Като се има пред вид продължителното фармакологично действие на леркапидин, кардиоваскуларният статус на пациентите, приели свръхдоза трябва да се мониторира най-малко 24 часа. Няма информация за ползата от диализа. Тъй като лекарството е високо липофилно, много малко вероятно е плазмените нива да бъдат показателни за продължителността на рисковата фаза. Диализата може да не бъде ефективна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ACE инхибитори и блокери на калциевите канали: еналаприл и леркапидин.

АТС код: C09BB02

Леркаприл 10 mg/10 mg представлява фиксирана комбинация на ACE инхибитор (еналаприл 10 mg) и блокер на калциевите канали (леркапидин 10 mg).

През пилотната фаза III на двойно-сляпо, добавено клинично изпитване, проведено при 342 неповлияващи се от леркапидин 10 mg (определено като SDBP 95-114 и SSBP 140-189 mmHg), намалението на SSBP е 5,4 mmHg по-голямо с комбинацията еналаприл 10 mg/леркапидин 10 mg, отколкото само с леркапидин 10 mg след 12 седмици двойно-сляпо лечение (-7,7 mmHg vs -2,3 mmHg, $p < 0,001$). Също така, намалението на SDBP е 2,8 mmHg по-голямо с комбинацията, в сравнение с монотерапията (-7,1 mmHg vs -4,3 mmHg, $p < 0,001$). Броят на повлияните се е значително по-висок с комбинирана терапия, в сравнение с монотерапия: 41% vs 24% ($p < 0,001$) за SSBP и 35% vs 24% ($p = 0,032$) за SDBP. Значително по-висок процент от пациентите с комбинирана терапия изпитват нормализиране на SSBP (39% vs 22%, $p < 0,001$) и на SDBP (29% vs 19%, $p = 0,023$) в сравнение с пациентите с монотерапия. През продължителна фаза на открито проследяване на това проучване, промяна към комбинацията еналаприл 20 mg/ леркапидин 10 mg е разрешена, ако BP се задържа $> 140/90$ mmHg. Промяна е направена при 133/221 пациенти и SDBP се нормализира след промяната в 1/3 от тези случаи.

Еналаприл малеат представлява малеатна сол на еналаприл, производно на две аминокиселини, L-аланин и L-пролин. Ангиотензин-конвертиращият ензим (ACE) е пептидил дипептидаза, която катализира превръщането на ангиотензин I до вазопресорния агент ангиотензин II. След абсорбция, еналаприл се хидролизира до еналаприлат, който инхибира ACE. Инхибицията на ACE води до намален плазмен ангиотензин II, което води до повишена плазмена активност на ренин (поради премахване на негативния отговор на освобождаването на ренин) и понижена секреция на алдостерон.

Тъй като ACE е идентичен на киназа II, еналаприл може също да инхибира разграждането на брадикинин, мощен вазодепресорен пептид. Въпреки това, ролята на този механизъм в терапевтичните ефекти на еналаприл все още не е разбран.



Въпреки, че механизмът по който еналаприл понижава кръвното налягане се отдава предимно на потискането на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, еналаприл е антихипертоничен дори при пациенти с ниски нива на ренин.

Приложението на еналаприл при хипертонични пациенти понижава кръвното налягане, както в изправено, така и в лежащо положение, без значимо ускоряване на сърдечната честота.

Симптоматична постурална хипотония е рядка. При някои пациенти може да отнеме няколко седмици на лечение преди да се постигне оптималния контрол на кръвното налягане. Рязкото прекъсване на еналаприл не е свързано с бързо повишаване на кръвното налягане.

Ефективна инхибиция на активността на АСЕ нормално настъпва 2 до 4 часа след перорално приложение на единична доза еналаприл. Поява на антихипертонично действие обикновено се наблюдава след един час с максимално понижаване на кръвното налягане 4 до 6 часа след приложението. Продължителността на действие е дозо-зависима, но с препоръчаните дози е показано, че антихипертоничните и хемодинамичните ефекти персистират най-малко 24 часа.

Хемодинамични проучвания при пациенти с есенциална хипертония показват, че понижението на кръвното налягане е свързано с намаление на периферното артериално съпротивление и повишение на сърдечния дебит. Има малка или никаква промяна в сърдечната честота. След приложение на еналаприл, бъбречният кръвен поток нараства, докато скоростта на гломерулна филтрация остава непроменена. Няма признаци на задръжка на натрий или вода. Независимо от това, при пациенти с ниска скорост на гломерулна филтрация преди лечението, тази скорост обикновено е повишена.

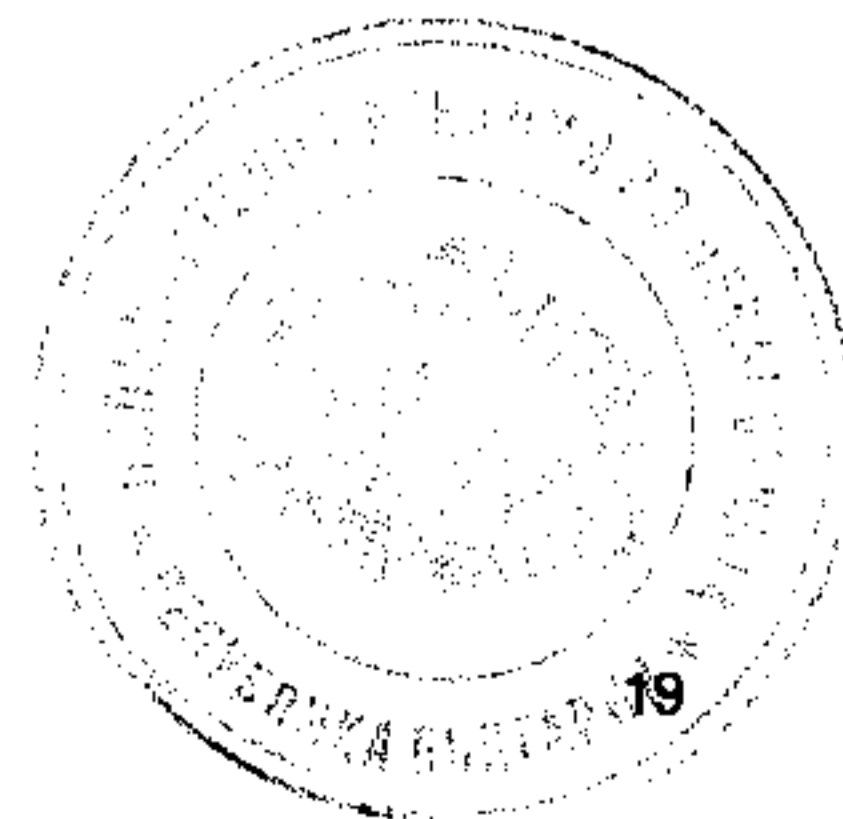
Намалени албуминурия, уринарна екскреция на IgG и тотален протеин се наблюдават след приемане на еналаприл при краткотрайни клинични проучвания при диабетни и не диабетни пациенти с бъбречна болест.

Леркапидин е калциев антагонист на дихидропиридиновата група и инхибира трансмембрания инфлукс на калций в сърдечния и гладкия мускул. Механизмът на антихипертоничното действие се базира на директен релаксиращ ефект върху гладкия мускул, понижавайки по този начин тоталното периферно съпротивление. Леркапидин има удължено антихипертонично действие, дължащо се на високия му мембранен разделителен коефициент и е лишен от негативни инотропни ефекти поради високата си васкуларна селективност.

Тъй като вазодилатацията, причинена от леркапидин се развива постепенно, остра хипотония с рефлексна тахикардия се наблюдават рядко при хипертонични пациенти.

Както и при други асиметрични 1,4-дихидропиридини, антихипертонично действие на леркапидин се дължи главно на неговия (S)-енантиомер.

5.2 Фармакокинетични свойства



Не са налюдавани фармакокинетични взаимодействия при едновременно приложение на еналаприл и леркапидин.

Фармакокинетика на еналаприл

Абсорбция

Пероралният еналаприл се абсорбира бързо, с поява на пикови серумни концентрации на еналаприл в рамките на един час. Въз основа на количеството в урината, степента на абсорбция на еналаприл от перорален еналаприл малеат е приблизително 60%. Абсорбцията на перорален еналаприл не се влияе от присъствието на храна в стомашно-чревния тракт.

Разпределение

След абсорбция, пероралният еналаприл бързо и екстензивно се хидролизира до еналаприлат, който е мощен инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим. Пиковите серумни концентрации на еналаприлат настъпват 3 до 4 часа след перорална доза на еналаприл малеат. Ефективният полуживот за натрупване на еналаприл следвайки концентрациите на еналаприлат се постига след четири дни лечение. Според интервала от терапевтично значими концентрации, свързането на еналаприл с плазмените протеини при хора не превишава 60%.

Биотрансформация

Освен превръщането в еналаприлат, няма доказателства за значителен метаболизъм на еналаприл.

Елиминиране

Елиминирането на еналаприлат е предимно през бъбреците. Главните компоненти в урината са еналаприлат, представляващ 40% от дозата и непроменен еналаприл (около 20%).

Бъбречно увреждане

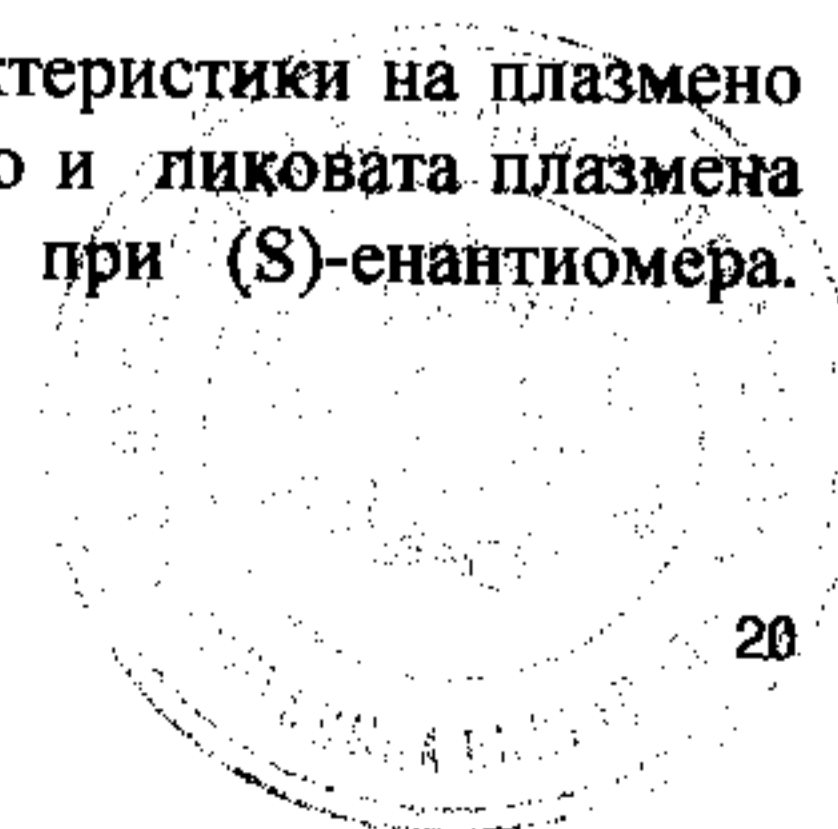
Експозицията на еналаприл и еналаприлат е повишена при пациенти с бъбречна недостатъчност. При пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 40-60 ml/min), в състояние на насищане, AUC на еналаприлат е приблизително двукратно по-висока, отколкото при пациенти с нормална бъбречна функция след приложение на 5 mg един път дневно. При тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min), AUC е повишена приблизително 8-кратно. Ефективният полуживот на еналаприлат след многократни дози еналаприл малеат е удължен на това ниво на бъбречна недостатъчност и времето до състояние на насищане е забавено (вж. точка 4.2). Еналаприлат може да бъде изведен от общото кръвообращение чрез хемодиализа. Диализният клирънс е 62 ml/min.

Фармакокинетика на леркапидин

Абсорбция

Леркапидин се абсорбира напълно след перорално приложение и появата на пикови плазмени нива се постига след приблизително 1,5 - 3 часа.

Двата енантиомера на леркапидин показват подобни характеристики на плазмено ниво: времето до пикова плазмена концентрация е еднакво и пиковата плазмена концентрация и AUC са средно 1,2 пъти по-високи при (S)-енантиомера.



Елиминационните полуживоти на двата енантиомера са предимно еднакви. Взаимно превръщане на двата енантиомера не е наблюдавано "in vivo".

Поради високия метаболизъм при първо преминаване, абсолютната бионаличност на пероралния леркапидин не в условия на гладуване е около 10%. Независимо от това, бионаличността след приемане от здрави доброволци в условия на гладуване е намалена до 1/3.

Пероралната наличност на леркапидин се повишава 4-кратно, когато е приет до 2 часа след храна, богата на мазнини. Поради това, лекарството трябва да се приема преди храна.

Разпределение

Разпределението от плазмата към тъканите и органите е бързо и екстензивно.

Степента на свързване с плазмените протеини на леркапидин надхвърля 98%. Тъй като нивата на плазмените протеини са намалени при пациенти с тежка бъбречна или чернодробна дисфункция, свободната фракция на лекарството може да е по-висока.

Биотрансформация

Леркапидин се метаболизира екстензивно от CYP3A4. Не е намерена производна субстанция нито в урината, нито във фекалиите. Той се превръща предимно в неактивни метаболити и приблизително 50% от дозата се елиминира в урината.

In vitro експерименти с чернодробни микрозомни при хора показват, че леркапидин проявява леко инхибиране на двата ензима CYP3A4 и CYP2D6 при концентрации 160- и 40-пъти по-високи от пиковите плазмени нива, постигнати след приложението на 20 mg доза.

Освен това, проучвания на взаимодействието при хора показват, че леркапидин не променя плазмените нива на мидазолам, типичен субстрат на CYP3A4 или на метопролол, типичен субстрат на CYP2D6. Поради това, не се очаква, при терапевтични дози, леркапидин да инхибира биотрансформацията на лекарства, метаболизиращи от CYP3A4 или CYP2D6.

Елиминиране

Елиминирането става главно чрез биотрансформация.

Изчислен е 8-10 часа среден полуживот на терминално елиминиране и поради високото свързване с липидните мембрани, терапевтичната активност продължава 24 часа. Не е установено натрупване след многократно приложение.

Линеарност/нелинеарност

Пероралното приложение на леркапидин води до плазмени нива, които не са директно пропорционални на дозата (нелинеарна кинетика). След 10, 20 и 40 mg, пиковите плазмени концентрации са в съотношение 1:3:8 и площите под плазмените криви на концентрация-време са в съотношение 1:4:18, показвайки прогресивно насищане на метаболизма при първо преминаване. В съответствие, наличността се повишава с увеличаване на дозата.



Допълнителна информация за особени групи пациенти

Показано е, че фармакокинетичното поведение на леркапидин при пациенти в старческа възраст и при пациенти с лека до умерена бъбречна дисфункция или леко до умерено чернодробно увреждане е подобно на това, наблюдавано при общата група пациенти. Пациенти с тежка бъбречна дисфункция или зависими от диализа пациенти, показват по-високи концентрации на лекарството (приблизително 70%). При пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане, системната бионаличност на леркапидин е вероятно повишена, тъй като лекарството нормално се метаболизира екстензивно в черния дроб.

5.3 Предклинични данни за безопасности

Комбинация еналаприл: леркапидин комбинация

Потенциалната токсичност на фиксираната комбинация еналаприл и леркапидин е проучена при плъхове след перорално приложение до 3 месеца и при два теста за генотоксичност. Комбинацията не нарушава токсикологичната характеристика на двата индивидуални компонента.

Съществуват следните данни за двата индивидуални компонента, еналаприл и леркапидин.

Еналаприл

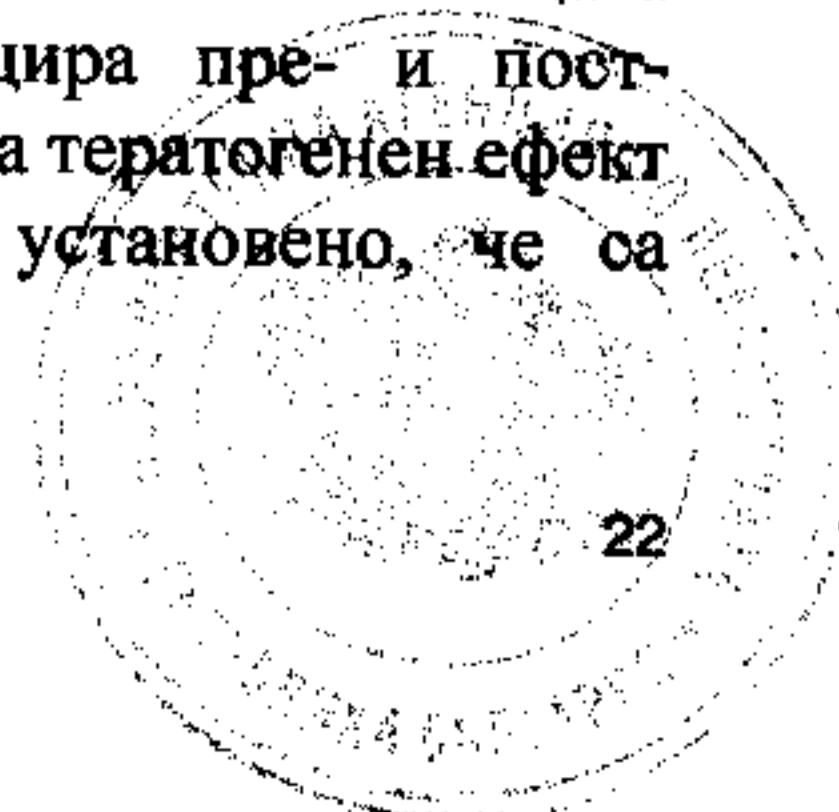
Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и карциногенен потенциал.

Проучвания на репродуктивна токсичност показват, че еналаприл няма ефекти върху фертилитета и репродуктивността при плъхове и не е тератогенен. В едно проучване, при което женски плъхове са получили дози преди събирането по двойки до оплождането, настъпва повишена смъртност на новородените плъхове през периода на кърмене. Установено е, че съставното вещество преминава през плацентата и се отделя в млякото. Показано е, че инхибиторите на ангиотензин конвертиращите ензими, като клас, индуцират нежелани реакции през късното фетално развитие, в резултат на което водят до фетална смърт и вродени дефекти, особено засягащи черепа. Съобщени са, също така, фетотоксичност, забавен интраутеринен растеж и персистиращ ductus arteriosus. Смята се, че тези аномалии в развитието се дължат от една страна на директното действие на ACE инхибиторите върху феталната ренин ангиотензин система и от друга страна на исхемия, дължаща се на хипотония при майката, намаление на фетално-плацентното кръвообращение и доставката на кислород/хранителни вещества към фетуса.

Леркапидин

Значимите ефекти, наблюдавани при продължителни проучвания при плъхове и кучета са директно или индиректно свързани с известните ефекти на високи дози Са-антагонист, предимно отразяващи прекомерна фармакодинамична активност. Леркапидин не показва генотоксичност или данни за карциногенен риск.

Лечението с леркапидин няма ефект върху фертилитета или общата репродуктивност при плъхове, но при високи дози индуцира пре- и пост-имплантация загуби и забавено фетално развитие. Няма данни за тератогенен ефект при плъхове и зайци, но при други дихидропиридинови е установено, че са



тератогенни при животни. Леркапидин индуцира дистоция, когато се прилага във висока доза (12 mg/kg/ден) по време на раждане.

Разпределението на леркапидин и/или неговите метаболити при бременни животни и тяхното елиминирание в кърмата не е изследвано.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро:

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Натриев нишестен гликолат

Повидон

Натриев водороден карбонат

Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Хипромелоза

Титаниев диоксид (E171)

Талк

Макрогол 6000

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага. Да не се съхранява над 25°C

6.5 Данни за опаковката

Полиамид-алуминий-PVC/алуминий блистер

Опаковки от 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98 и 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Recordati Ireland Limited Raheens East, Ringaskiddy Co. Cork, Ирландия

8. **НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
9. **ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
10. **ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

