

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Арета ACE 10 mg/10 mg филмирани таблетки
Areta ACE 10 mg/10 mg film-coated tablets

Арета ACE 20 mg/10 mg филмирани таблетки
Areta ACE 20 mg/10 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20170034/35
Разрешение №	BB/M/M/р-57373-4
Одобрение №	13.01.2022

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Арета ACE 10 mg/10 mg филмирани таблетки:

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg еналаприлов малеат (*enalapril maleate*) и 10 mg лерканидипинов хидрохлорид (*lercanidipine hydrochloride*).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 131,00 mg лактоза монохидрат.

Арета ACE 20 mg/10 mg филмирани таблетки:

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg еналаприлов малеат (*enalapril maleate*) и 20 mg лерканидипинов хидрохлорид (*lercanidipine hydrochloride*).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 123,4 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Арета ACE 10 mg/10 mg филмирани таблетки са бели, елипсовидни, двойноизпъкнали с размери 9,5 x 7,5 mm.

Арета ACE 20 mg/10 mg филмирани таблетки са жълти, кръгли, двойноизпъкнали, с диаметър 9 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Арета ACE 10 mg/10 mg филмирани таблетки:

Лечение на есенциална хипертония при пациенти, чието кръвно налягане не се контролира оптимално само с лерканидипин 10 mg.

Арета ACE 20 mg/10 mg филмирани таблетки:

Лечение на есенциална хипертония при пациенти, чието кръвно налягане не се контролира оптимално само с еналаприл 20 mg.

Арета ACE 10 mg /10 mg филмирани таблетки и Арета ACE 20 mg /10 mg филмирани таблетки не трябва да се използват за първоначално лечение на хипертония.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Арета ACE 10 mg/10 mg филмирани таблетки:

Пациенти, чието кръвно налягане не е оптимално контролирано само с лерканидипин 10 mg могат да се лекуват или с монотерапия лерканидипин с увеличение на дозата до 20 mg или да преминат към фиксирана комбинация Арета ACE 10 mg/10 mg.

Арета ACE 20 mg/10 mg филмирани таблетки:

Пациенти, чието кръвно налягане не е оптимално контролирано само с еналаприл 20 mg могат да се лекуват или с монотерапия еналаприл с увеличение на дозата или да преминат към фиксирана комбинация Арета ACE 20 mg/10 mg.

Може да се препоръча индивидуално титриране с активните вещества. Когато е клинично подходящо, може да се обмисли директно преминаване от монотерапия към фиксирана комбинация.

Дозировка

Препоръчаната доза е една таблетка веднъж дневно най-малко 15 минути преди хранене. Таблетката трябва да се приема за предпочитане сутрин. Този лекарствен продукт не трябва да се приема със сок от грейпфрут (вижте точки 4.3 и 4.5).

Пациенти в старческа възраст

Дозата се определя от бъбречната функция на пациента (вж. „Употреба при бъбречно увреждане“).

Пациенти с бъбречно увреждане

Арета ACE е противопоказан при пациенти с тежка бъбречна дисфункция (креатининов клирънс < 30 ml/min) или при пациенти, подложени на хемодиализа (вж. точка 4.3 и 4.4). Необходимо е повишено внимание при започване на лечение при пациенти с лека до умерена бъбречна дисфункция.

Пациенти с чернодробно увреждане

Арета ACE не се препоръчва при тежка чернодробна дисфункция. Необходимо е повишено внимание при започване на лечение при пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност.

Педиатрична популация

Поради липса на клиничен опит, Арета ACE не се препоръчва при деца и юноши за лечение на хипертония.

Начин на приложение

Предпазни мерки, които трябва да се вземат преди прилагане на лекарствения продукт

- Таблетката трябва да се приема за предпочитане сутрин, най-малко 15 минути преди закуска.

4.3 Противопоказания

Арета ACE не трябва да се използва при следните състояния:

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или към кой да е ACE-инхибитор или калциев антагонист от дихидропиридинов тип;
- Анамнеза за ангиоедем, свързан с терапия с ACE-инхибитор;
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем;
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6);
- Левокамерна обструкция, включително аортна стеноза;
- Нелекувана застойна сърдечна недостатъчност;



- Нестабилна ангина пекторис;
- В рамките на един месец след инфаркт на миокарда;
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), включително и при пациенти, подложени на хемодиализа;
- Тежко чернодробно увреждане;
- Едновременно приемане на:
 - силни инхибитори на СYP3A4 (вж. точка 4.5);
 - циклоспорин (вж. точка 4.5);
 - сок от грейпфрут (вж. точка 4.5).
- Едновременен прием със съдържащи алискирен продукти при пациенти с диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (вижте точка 4.5 и 5.1);
- Съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Еналаприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Симптоматична хипотония

Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при хипертонични пациенти без усложнения. По-вероятно е симптоматичната хипотония да възникне при пациенти с хипертония, приемащи еналаприл, ако пациентът е хиповолемичен, напр. от диуретична терапия, диета с ограничен прием на сол, 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 се наблюдава при пациенти с по-тежки степени на сърдечна недостатъчност и е свързано с използването на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или функционално бъбречно увреждане. При тези пациенти лечението трябва да започне под лекарско наблюдение и те трябва да бъдат внимателно мониторираны, всеки път когато дозата на еналаприл и/или диуретика се коригира. Подобни съображения могат да важат при пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдова болест, при която прекомерното понижаване на кръвното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент.

При поява на хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение по гръб и, ако е необходимо, трябва да получи интравенозна инфузия на физиологичен разтвор. Преходен хипотензивен отговор не е противопоказание за последващи дози, които могат обикновено да се приложат без проблем, след повишаване на кръвното налягане вследствие на увеличаване на обема.

При някои пациенти със сърдечна недостатъчност, които са с нормално или ниско кръвно налягане, може да настъпи допълнително понижаване на системното кръвно налягане след употребата 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.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да се прави само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.



Синдром на болния синусов възел

Препоръчва се повишено внимание при употребата на лерканидипин при пациенти със синдром на болния синусов възел (без пейсмейкър).

Левокамерна дисфункция и исхемична болест на сърцето

Въпреки че контролирани хемодинамични проучвания не показват увреждане на вентрикулната функция, трябва да се внимава при лечение на пациенти с левокамерна дисфункция с калциеви антагонисти. Счита се, че пациенти 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 със съществуваща ангина пекторис могат да изпитват повишена честота, продължителност или тежест на тези атаки. Могат да се наблюдават случаи на миокарден инфаркт (вж. точка 4.8).

Употреба при бъбречно увреждане

Изисква се повишено внимание при започване на лечение с еналаприл при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Рутинното проследяване на нивата на серумния калий и креатинин са част от обичайната медицинска грижа за тези пациенти.

Във връзка с еналаприл се съобщава за бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия.

Ако се открие навреме и се лекува по подходящ начин, бъбречната недостатъчност, която е свързана с терапия с еналаприл, обикновено е обратима.

Някои пациенти с хипертония, без предшестващо бъбречно заболяване, имат повишение кръвната урея и креатинин при едновременно прилагане на еналаприл с диуретик. Може да се наложи намаляване на дозата на еналаприл и/или преустановяване на диуретика. В тези случаи трябва да се има предвид възможността за подлежаща стеноза на бъбречната артерия (вж. точка 4.4 Реноваскуларна хипертония).

Реноваскуларна хипертония

Съществува повишен риск от хипотония и бъбречна недостатъчност, когато пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен функциониращ бъбрек бъдат лекувани с АСЕ-инхибитор. Загуба на бъбречна функция може да възникне само с леки промени в серумния креатинин. При тези пациенти лечението трябва да започне под строг медицински контрол с ниски дози, внимателно титриране и проследяване на бъбречната функция.

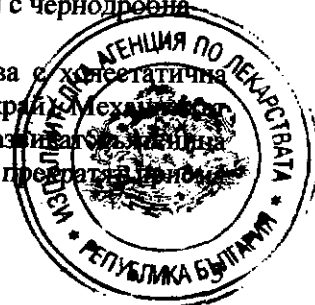
Бъбречна трансплантация

Няма опит в употребата на лерканидипин или еналаприл при пациенти, които наскоро са претърпели бъбречна трансплантация. Поради това лечението със Арета Асе не се препоръчва.

Чернодробна недостатъчност

Антихипертензивният ефект на лерканидипин може да се усили при пациенти с чернодробна дисфункция.

В редки случаи АСЕ-инхибиторите се свързват със синдром, който започва с хлестетична жълтеница и прогресира до остра чернодробна некроза (понякога с фатален край). Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациенти, получаващи АСЕ-инхибитор, които развият жълтеница или се установи подчертано повишение на чернодробните ензими, трябва да прекратят лечението на АСЕ-инхибитора и да получат подходящо медицинско проследяване.



Неутропения/агранулоцитоза

При пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори, са съобщени неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори неутропения се развива рядко. Еналаприл трябва да се използва с изключително внимание при пациенти с колагенна васкуларна болест, на имunosупресивно лечение, лечение с алопуринол или прокаинамид или комбинация от тези усложняващи фактори, особено ако има вече съществуващо нарушение на бъбречната функция. Някои от тези пациенти развиват тежки инфекции, които в някои случаи не се повлияват от интензивна антибиотична терапия. Ако при такива пациенти се използва еналаприл, препоръчва се периодично проследяване на броя на белите кръвни клетки, а пациентите трябва да бъдат съветвани да съобщават за всеки признак на инфекция.

Свърхчувствителност/ангиоедем

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишен риск от ангиоедем. Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза еналаприл. Лечение с еналаприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5). Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без нарушение на дишането) (вж. точка 4.5). Необходимо е да се подходи с повишено внимание, когато се започва лечение с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин при пациент, който вече приема АСЕ инхибитор. Много рядко са съобщавани смъртни случаи поради ангиоедем, свързан с оток на ларинкса или на езика. Пациенти със засегнат език, глотис или ларинкс, е вероятно да изпитат обструкция на дихателните пътища, особено тези с анамнеза за операция на дихателните пътища.

При засягане на езика, глотиса или ларинкса е възможно да настъпи запушване на дихателните пътища. В този случай незабавно трябва да се приложи подходяща терапия, която може да включва подкожно прилагане на разтвор на епинефрин 1:1000 (0,3 ml до 0,5 ml) и/или мерки за осигуряване на проходимост на дихателните пътища.

При чернокожи пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори, е съобщавана по-висока честота на ангиоедем в сравнение с другите раси.

При пациенти с анамнеза за ангиоедем, несвързан с терапия с АСЕ-инхибитори, може да има повишен риск от ангиоедем, докато приемат АСЕ-инхибитор (вж. също точка 4.3).

Съпътстваща употреба на инхибитори на mTOR (напр. сиролимус, еверолимус, темзиролимус)

Пациенти, които приемат съпътстващо инхибитори на mTOR (напр. сиролимус, еверолимус, темзиролимус), може да бъдат изложени на повишен риск от ангиоедем (т. е. оток на дихателните пътища или езика, със или без нарушение на дишането) (вж. точка 4.5).

Анафилактични реакции по време на десенсибилизация с отрови от ципокрили насекоми

Рядко пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори по време на десенсибилизация с отрова от ципокрили насекоми, са имали животозастрашаващи анафилактични реакции. Тези реакции са избегнати чрез временно прекратяване на приема на АСЕ-инхибитора преди всяка десенсибилизация.

Анафилактоидни реакции по време на LDL афереза

В редки случаи при пациенти, получаващи АСЕ-инхибитори, по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL) с декстранов сулфат, са наблюдавани животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции са избегнати чрез временно прекратяване приема на АСЕ-инхибитора преди всяка афереза.

Хипогликемия



Пациенти с диабет, лекувани с перорални антидиабетни средства или инсулин, започващи прием на АСЕ-инхибитор, трябва да бъдат предупредени да следят внимателно за хипогликемия особено през първия месец на комбинираната употреба (вж. точка 4.5).

Кашлица

Има съобщения за кашлица при употреба на АСЕ-инхибитори. Характерно е, че кашлицата е непродуктивна, продължителна и отзвучава след прекратяване на лечението.

Индуцираната от АСЕ-инхибитор кашлица също трябва да се разглежда като част от диференциалната диагноза на кашлицата.

Хирургични интервенции/анестезия

При пациенти, подложени на голяма хирургична интервенция или по време на анестезия с вещества с хипотоничен ефект, еналаприл блокира образуването на ангиотензин II, образуван вследствие на компенсаторното освобождаване на ренин. При поява на хипотония, за която се счита, че се дължи на този механизъм, тя може да се компенсира чрез увеличаване на обема.

Серумен калий

АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с нарушена бъбречна функция, със захарен диабет, хипоалдостеронизъм обаче и/или при пациенти, приемащи хранителни добавки, съдържащи калий (включително заместители на солта), калий-съхраняващи диуретици, триметоприм или котримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол, и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин-рецепторни блокери, може да възникне хиперкалиемия. Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин-рецепторните блокери трябва да се прилагат внимателно при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, като серумният калий и бъбречната функция трябва да се проследяват (вж. точка 4.5).

Литий

По правило не се препоръчва едновременното приложение на литий и еналаприл (вижте точка 4.5).

Индуктори на СУР3А4

Индуктори на СУР3А4 като антиконвулсанти (напр. фенитоин, карбамазепин) и рифампицин може да намали серумните нива на лерканидипин, така че ефикасността на лекарството може да бъде по-ниско от очакваното (вж. точка 4.5).

Етнически различия

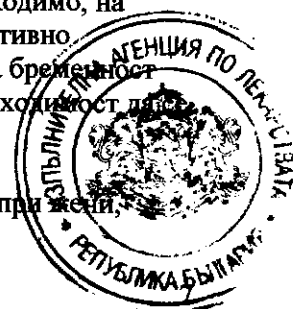
Както и при други АСЕ-инхибитори, еналаприл е очевидно по-малко ефективен при понижаването на кръвното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при другите раси, вероятно защото плазмените нива на ренин са често по-ниски в популацията хипертоници от чернокожата популация.

Бременност

Арета АСЕ не се препоръчва по време на бременност.

Не трябва да се започва лечение с АСЕ инхибитор (каквото е еналаприл) по време на бременност. Освен ако лечението с АСЕ инхибитор се счита за абсолютно необходимо, на пациентките, които планират бременност трябва да им бъде предписано алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност. При установена бременност лечението с АСЕ инхибитор трябва да бъде преустановено незабавно и при необходимост да започне алтернативна терапия (вижте точка 4.3 и 4.6).

Употребата на лерканидипин не се препоръчва по време на бременност, както и при жени, които планират бременност (вижте точка 4.6).



Кърмене

Използването на Арета ACE не се препоръчва по време на кърмене (вж. точка 4.6).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на тази комбинация не е доказана при деца.

Алкохол

Алкохолът трябва да се избягва, тъй като може да усилва ефекта на съдоразширяващите антихипертензивни средства (вж. точка 4.5).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза и натрий.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълна лактазна дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антихипертензивният ефект на Арета ACE може да се засили от други понижавачи кръвното налягане лекарства като диуретици, бета-блокери, алфа-блокери и други вещества.

В допълнение, следните взаимодействия са наблюдавани с едни или други съставки на комбинирания продукт.

Възможни взаимодействия с еналаприл

Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем

Съпътстващата употреба на ACE инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска от ангиоедем (вж. точка 4.3 и 4.4).

Съпътстващата употреба на ACE инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

Ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол)

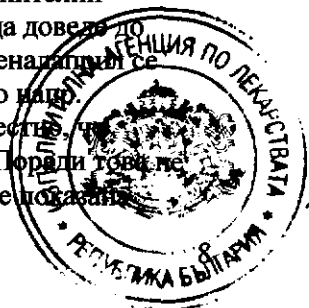
Пациенти, получаващи съпътстващо ко-тримексазол (триметоприм/сулфаметоксазол), може да бъдат изложени на повишен риск от хиперкалиемия (вж. точка 4.4).

Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS)

Някои изследвания показват, че двойното блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон при едновременен прием на ACE инхибитор, ангиотензин II рецепторен блокер или алискирен е свързано с по-висока честота на хипотония, синкоп, хиперкалиемия и влошаване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение с използването на един агент на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (вж. точки 4.3 и 4.4).

Калий-съхраняващи диуретици, хранителни добавки, съдържащи калий или калий-съдържащи заместители на солта

Въпреки че серумният калий обикновено остава в рамките на нормалните граници, при някои пациенти, лекувани с еналаприл, може да възникне хиперкалиемия. Употребата на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), хранителни добавки, съдържащи калий или калий-съдържащи заместители на солта може да доведе до значително повишение на серумния калий. Трябва също да се внимава, когато еналаприл се прилага едновременно с други средства, които повишават серумния калий, като напр. триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий-съхраняващ диуретик подобно на амилорид. Поради това не се препоръчва комбинирането на еналаприл с гореспоменатите лекарства. Ако е доказано



съпътстваща употреба, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на серумния калий.

Диуретици (тиазидни или бримкови диуретици)

Предшестващо лечение с високи дози диуретици може да доведе до появата на хиповолемия и риск от хипотония при започване на лечението с еналаприл (вж. точка 4.4). Хипотензивните ефекти могат да бъдат намалени чрез преустановяване на диуретика, чрез регулиране на хиповолемията или приемане на сол, или чрез започване на лечение с ниска доза еналаприл.

Други антихипертензивни средства

Едновременната употреба на тези средства може да увеличи хипотензивните ефекти на еналаприл. Едновременната употреба с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори може допълнително да понижи кръвното налягане.

Литий

При едновременно приложение на литий и АСЕ-инхибитори са съобщени обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичност. Едновременната употреба на тиазидни диуретици може допълнително да увеличи нивата на лития и да повиши риска от литиева токсичност с АСЕ-инхибитори. Употребата на еналаприл с литий не се препоръчва, но ако тази комбинация е необходима, трябва да се извършва внимателно проследяване на серумните нива на лития (вж. точка 4.4).

Трициклични антидепресанти/антипсихотици/анестетици/наркотици

Едновременната употреба на някои анестетици, трициклични антидепресанти и антипсихотици с АСЕ-инхибитори може да доведе до допълнително понижаване на кръвното налягане (вж. точка 4.4).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)

Нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС), в това число и селективните инхибиторите на циклооксигеназа-2 (СОХ- 2 инхибиторите), могат да намалят ефекта на диуретиците и други антихипертензивни лекарствени продукти. Поради това антихипертензивния ефект на ангиотензин II рецепторните антагонисти или АСЕ-инхибиторите може да бъде отслабен от НСПВС, както и от СОХ-2 инхибиторите.

Едновременното приложение на НСПВС (включително СОХ- 2 инхибитори) и ангиотензин II рецепторни антагонисти или АСЕ-инхибитори упражнява адитивен ефект върху увеличението на серумния калий и може да доведе до влошаване на бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими. Рядко може да се появи остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция (като пациенти в старческа възраст или хиповолемични пациенти, включително и такива на диуретично лечение). Затова при пациенти с нарушена бъбречна функция комбинацията трябва да се прилага само с повишено внимание. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и бъбречната им функция да се проследява редовно при започване на комбинираното лечение и на определени интервали от време след това.

Злато

Нитроидни реакции (симптомите включват зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) се съобщават рядко при пациенти на терапия с инжектиране на злато (натриев ауротиомалат) и съпътстваща терапия с АСЕ-инхибитори, включително еналаприл.

Симпатомиметици

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибиторите.

Антидиабетни средства

Епидемиологични проучвания показват, че едновременното приложение на АСЕ-инхибитори и антидиабетни лекарства (инсулин, перорални хипогликемични средства) може да предизвика



понижаване на кръвната захар с риск от хипогликемия. Този феномен е по-вероятно да настъпи през първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане.

Алкохол

Алкохолът увеличава хипотензивния ефект на АСЕ-инхибиторите.

Ацетилсалицилова киселина и тромболитици

Еналаприл може да бъде приеман безопасно едновременно с ацетилсалицилова киселина (в дози, нормално приемани за профилактика на сърдечно-съдовата система), както и с тромболитици.

Циклоспорин

При съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори с циклоспорин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

Хепарин

При съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори с хепарин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

Лерканидипин

Инхибитори на СYP3A4

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

Комбинацията на лерканидипин и силни инхибитори на СYP3 A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, ритонавир, еритромицин, тролеандомицин) е противопоказано (вж. точка 4.3).

Проучване на взаимодействието с кетоконазол, мощен инхибитор на СYP3A4, показва значително повишение на плазмените нива на лерканидипин (15-кратно увеличение на площта под лекарствената крива концентрация-време, AUC и 8-кратно повишаване на C_{max} на енантиомера S-лерканидипин).

Циклоспорин

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

След едновременно приложение са наблюдавани повишени плазмени концентрации на двете лекарства. Проучване при здрави, млади доброволци не показва промени в плазмените нива на лерканидипин, когато циклоспорин е приет 3 часа след приема на лерканидипин, но AUC на циклоспорин се повишава с 27%. Едновременното приложение на лерканидипин с циклоспорин води до 3-кратно повишаване на плазмените нива на лерканидипин и 21% повишаване на AUC на циклоспорин.

Сок от грейпфрут

Лерканидипин не трябва да се приема със сок от грейпфрут (вж. точка 4.3). Както и при други дихидропиридинови метаболити, метаболизмът на лерканидипин може да се инхибира от поглъщането на сок от грейпфрут, което води до повишаване на системната бионаличност на лерканидипин и повишен хипотензивен ефект.

Алкохол

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

Субстрати на СYP3A4



Необходимо е повишено внимание при едновременното предписване на лерканидипин с други субстрати на CYP3A4 като терфенадин, астемизол, клас III антиаритмични средства, напр. амиодарон, хинидин.

Индуктори на CYP3A4

Към едновременната употреба на лерканидипин с индуктори на CYP3 A4 като антиконвулсанти (напр. фенитоин, карбамазепин) и рифампицин трябва да се подходи с повишено внимание, тъй като антихипертензивният ефект на лерканидипин може да бъде намален.

Кръвното налягане трябва да бъде мониторирано по-често от обичайното.

Дигоксин

Едновременното приложение на 20 mg лерканидипин при пациенти продължителнолекувани с бета-метилдигоксин не показва клинично значимо фармакокинетично взаимодействие. При здрави доброволци, лекувани с дигоксин след прием на 20 mg лерканидипин, се наблюдава средно повишени концентрации C_{max} на дигоксин от 33%, докато нито AUC, нито бъбречния клирънс

са значително променени. Пациенти на съгътстващ дигоксин трябва да бъдат внимателно мониторираны за клинични признаци на дигоксинова токсичност.

Мидазолам

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

Метопролол

Когато лерканидипин се прилага едновременно с метопролол - бета-блокери, 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 намаление на чернодробния кръвоток, причинен от бета-блокерите, и по този начин може да се наблюдава и с други лекарства от този клас. Независимо от това лерканидипин може да се използва безопасно 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 трябва да се внимава при по-високи дози, тъй като бионаличността на лерканидипин, и поради това хипотензивният ефект, могат да бъдат повишени.

Флуоксетин

Проучване за взаимодействието с флуоксетин (инхибитор на CYP2D6 и CYP3A4), проведено при здрави доброволци на възраст от 65 ± 7 години (средно \pm s.d.), не показва клинично значими промени във фармакокинетиката на лерканидипин.

Симвастатин

Когато доза от 20 mg на лерканидипин е многократно прилагана едновременно с 40 mg симвастатин, AUC на лерканидипин не се променя значително, докато AUC на симвастатин се увеличава с 56%, а тази на неговия основен активен метаболит бета-хидроксиацид с 28%. Малко вероятно е такива промени да са от клинично значение. Не се очаква взаимодействие, ако лерканидипин се прилага сутрин, а симвастатин вечер, както е посочено за такова лекарство.

Варфарин

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



Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, 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 по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на АСЕ-инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни, но не може да изключи леко повишение на риска. Ако прилагането на АСЕ инхибитор по време на бременност се счита за крайно необходимо, пациентките, които планират бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност.

Когато бременността е диагностицирана, лечението с АСЕ-инхибитори трябва да бъде спряно незабавно и, ако е необходимо, трябва да започне алтернативно лечение.

Експозиция на АСЕ-инхибитор през втория и третия триместър на бременността индуцира фетотоксичност (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). В случай на експозиция на АСЕ-инхибитор през втория триместър на бременността, се препоръчва проверка с ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа. Новородени, чиито майки са приемали АСЕ-инхибитори, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

За лерканидипин

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

Няма налични клинични данни за случаи на експозиция по време на бременност за лерканидипин, следователно употребата му не се препоръчва по време на бременност или при жени с детероден потенциал, освен ако не се използва ефективна контрацепция.

За комбинацията еналаприл и лерканидипин

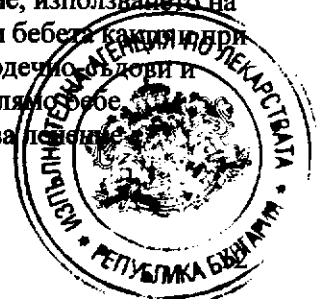
Липсват или има ограничени данни за употребата на еналаприл малеат/лерканидипинов хидрохлорид при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

Арета АСЕ не трябва да се прилага през втория и третия триместър на бременността. Тя не се препоръчва през първия триместър на бременността и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Еналаприл

Ограничени фармакокинетични данни показват много ниски концентрации в кърмата (вж. точка 5.2). Въпреки че тези концентрации изглежда нямат клинично значение, използването на еналаприл по време на кърмене не се препоръчва за преждевременно родени бебета, както и през първите няколко седмици след раждането, поради хипотетичния риск от сърдечни, бъбречни и бъбречни ефекти и поради недостатъчния клиничен опит. В случай на по-голям риск от използването на еналаприл при кърмещи майки може да се обмисли, ако това е необходимо за майката и детето се наблюдава за нежелани реакции.



Лерканидипин

Екскрецията на лерканидипин в кърмата е неизвестна.

Комбинацията еналаприл и лерканидипин

Следователно Арета ACE не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Обратими биохимични промени в главата на сперматозоидите, които могат да нарушат оплождането, са съобщени при някои пациенти, лекувани с калциеви антагонисти. В случаите, когато многократно *in-vitro* оплождане е неуспешно и където не може да се намери друго обяснение, трябва да се обсъди възможността калциевия антагонист да е причината.

4.7 **Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Арета ACE повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това се препоръчва повишено внимание, тъй като може да се появи световъртеж, астения, умора и, в редки случаи, сънливост (вж. точка 4.8).

4.8 **Нежелани лекарствени реакции**

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на Арета ACE е оценена в пет двойно-слепи, контролирани клинични проучвания и в две дългосрочни, отворени разширени фази. Общо 1141 пациенти са получили Арета ACE в доза 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg и 20 mg/20 mg. Нежеланите реакции, наблюдавани при комбинирано лечение, са сходни с тези, които вече са наблюдавани с едната или другата от съставките, приложени самостоятелно. Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението с Арета ACE са кашлица (4,03%), замаяност (1,67%) и главоболие (1,67%).

Таблично обобщение на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции, съобщени при клинични проучвания със Арета ACE 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg и 20 mg/20 mg, и за които съществува разумна причинно-следствена връзка, са изброени по класове и честота по MedDRA конвенцията в таблицата по-долу: много чести (>1/10), чести (от >1/100 до <1/10), нечести (от >1/1 000 до <1/100), редки (от >1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни).

Честота на нежеланите лекарствени реакции при комбинацията еналаприл /лерканидипин

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Нечести:	тромбоцитопения
Редки:	понижен хемоглобин
Нарушения на имунната система	
Редки	Свръхчувствителност*
Нарушения на метаболизма и храненето	
Нечести	Хиперкалиемия
Психични нарушения	
Нечести	Безпокойство
Нарушения на нервната система	
Чести	Замаяност, главоболие
Нечести	Постурално замаиване
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	световъртеж
Редки	тинитус
Сърдечни нарушения	



Нечести	Тахикардия, палпитации
Съдови нарушения	
Нечести	Зачервяване, хипотония
Редки	Циркулаторен колапс
Респираторни, гръдни и меднастинални нарушения	
Чести	Кашлица
Редки	Сухо гърло, орофарингеална болка
Стомашно-чревни нарушения	
Нечести	Болки в корема, гадене, запек
Редки	Диспепсия, оток на устните, нарушение на езика, диария, сухота в устата, гингивит
Хепатобилиарни нарушения	
Нечести	Повишени стойности на AST, ALT
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	еритема
Редки	Ангиоедем, подуване на лицето, дерматит, обрив, уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Нечести	Артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	Полакиурия
Редки	Полиурия, ноктурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Редки:	Ерекtilна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Нечести	Умора, обща слабост (астения), усещане за топлина, периферен едем

Нежелани реакции, наблюдавани при 1 пациент се докладват по честота „Редки“

Допълнителна информация за отделните вещества:

Нежелани реакции, съобщени за всяка от отделните съставки (еналаприл или лерканидипин) могат да бъдат потенциални нежелани реакции с Арета ACE, дори ако не са наблюдавани в клинични проучвания или по време на постмаркетинговия период.

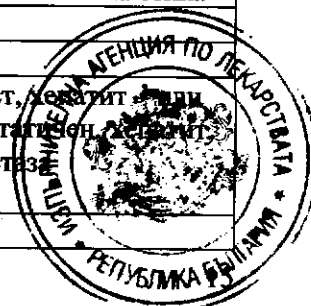
Еналаприл самостоятелно

Сред нежеланите лекарствени реакции, съобщени за еналаприл са:

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Нечести	Анемия (включително апластична и хемолитична анемия)



Редки	Неутропения, понижаване на хемоглобина, понижаване на хематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоза, потискане на костния мозък, панцитопения, лимфаденопатия, аутоимунни заболявания
Нарушения на ендокринната система	
С неизвестна честота	Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон
Нарушения на метаболизма и храненето	
Нечести	хипогликемия
Нарушения на нервната система	
Чести	Главоболие, депресия
Нечести	Обърканост, сомнолентност, безсъние, нервност, парестезия, световъртеж
Редки	Абнормни сънища, нарушения на съня
Нарушения на очите	
Много чести	Замъглено зрение
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	тинитус
Сърдечни и съдови нарушения	
Много чести	замайване
Чести	Хипотония (включително ортостатична хипотония), синкоп, болка в гърдите, ритъмни нарушения, ангина пекторис, тахикардия
Нечести	Ортостатична хипотония, сърцебиене, инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент*, вероятно вследствие на прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вижте точка 4.4).
Редки	Феномен на Рейно
Съдови нарушения	
Чести	зачервяване
Нечести	Хипотония*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	Кашлица
Нечести	Диспнея
Редки	Ринорея, възпалено гърло, дрезгав глас, бронхоспазъм, астма
Редки	Белодробни инфилтрати, ринит, алергичен алвеолит/еозинофилна пневмония
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	гадене
Чести	Диария, коремна болка, промяна във вкуса
Нечести	Илеус, панкреатит, повръщане, диспепсия, запек, анорексия, стомашни раздразнения, сухота в устата, пептична язва
Редки	Стоматит/афтозни язви, възпаление на езика
Много редки	Интестинален ангиоедем
Хепатобилиарни нарушения	
Редки	Чернодробна недостатъчност, хепатит - хроничен хепатоцелуларен, или холестатичен, хепатит - остър включително некроза, холестаза (включително жълтеница)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	



Чести	Обрив, свръхчувствителност /ангиоедем: ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса (виж точка 4.4).
Нечести	Силно потене, сърбеж, уртикария, алопеция
Редки	Еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, ексфолиативен дерматит, токсична епидермална некролиза, пемфигус, еритродермия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	Бъбречна дисфункция, бъбречна недостатъчност, протеинурия
Редки	олигурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести	Импотентност
Много редки	Гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	астения
Чести	умора
Нечести	Мускулни крампи, зачервяване на лицето, тинитус, неразположение, висока температура
Изследвания	
Чести	Хиперкалиемия, повишен серумен креатинин
Нечести	Повишени нива на урея в кръвта, хипонатриемия
Редки	Повишени нива на чернодробните ензими, повишен серумен билирубин

*коэффициентите на инцидентност са сравними с тези при плацебо и активните контролни групи при клиничните проучвания

Докладван е комплекс от симптоми, който може да включва някои или всички от следните: повишена температура, серозит, васкулит, миалгия/миозит, артралгия/артрит, положителен ANA, повишено СУЕ, еозинофилия и левкоцитоза. Могат да се появят обрив, фоточувствителност или други дерматологични прояви.

Лерканидипин самостоятелно

Нежеланите лекарствени реакции, най-често съобщаваните в контролирани клинични проучвания, са главоболие, замаяност, периферен едем, тахикардия, сърцебиене и зачервяване на лицето, като всяка се среща при по-малко от 1 % от пациентите.

Нарушения на имунната система	
Много редки	свръхчувствителност
Психични нарушения	
Редки	сънливост
Нарушения на нервната система	
Нечести	главоболие, виене на свят
Сърдечни нарушения	



Нечести	тахикардия, палпитации
Редки	ангина пекторис
Съдови нарушения	
Нечести	зачервяване
Много редки	синкоп
Стомашно-чревни нарушения	
Редки	Гадене, диспепсия, диария, коремна 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 оток
Редки	астения, умора

От спонтанни съобщения в пост-маркетинговия опит, следните нежелани реакции са съобщавани много рядко (<1/10 000): гингивална хипертрофия, обратимо повишаване на серумните нива на чернодробните трансаминази, хипотония, честота на уриниране и болка в гърдите.

Някои дихидропиридини могат рядко да доведат до прекордиална локализирана болка или ангина пекторис. Много рядко пациенти със съществуваща ангина пекторис могат да изпитват повишена честота, продължителност или тежест на тези атаки. Могат да се появят изолирани случаи на инфаркт на миокарда.

Лерканидипин не изглежда да има неблагоприятен ефект върху кръвната захар или нива на липидите.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg



4.9 Предозиране

В постмаркетинговия период са докладвани случаи на умишлено предозиране при приложение на еналаприл/лерканидипин при дози от 100 mg до 1000 mg всеки, които са довели до хоспитализиране. Съобщените симптоми (понижено систолично кръвно налягане, брадикардия, безпокойство, сънливост и болка в слабините) също може да се дължат на едновременното приложение на високи дози от други лекарствени продукти (например бета-блокери).

Симптоми на предозиране с еналаприл и лерканидипин самостоятелно:

Най-важните характеристики на предозиране, съобщавани с еналаприл към днешна дата, са подчертана хипотония (започваща около шест часа след поглъщането 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, хипервентиляция, тахикардия, палпитации, брадикардия, замаяност, тревожност и кашлица. Серумните нива на еналаприлат са 100 и 200 пъти по-високи, отколкото обикновено се наблюдава след терапевтични дози от съответно 300 mg и 440 mg еналаприл.

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

Лечение при предозиране с еналаприл и лерканидипин:

Препоръчително лечение при предозиране с еналаприл е интравенозна инфузия с физиологичен разтвор. При поява на хипотония, пациентите трябва да се поставят в легнало положение. Ако е възможно, може да се обмисли лечение с инфузия на ангиотензин II и/или интравенозно приложение на катехоламини. Ако таблетките са погълнати скоро, трябва да се вземат мерки за елиминирането на еналаприл малеат (например повръщане, стомашна промивка, приложение на абсорбенти или натриев сулфат).

Еналаприлат може да бъде отделен от общото кръвообращение чрез хемодиализа (виж точка 4.4). Лечение с пейсмейкър е показано при резистентна за лечение брадикардия. Жизнените показатели, серумните електролити и креатининът трябва да бъдат мониторираны непрекъснато.

При лерканидипин, в случай на тежка хипотония, брадикардия и загуба на съзнание, може да е от полза да се направи сърдечно-съдова поддръжка с интравенозно приложение на атропин, за да се противодейства на брадикардията.

С оглед на продължителното фармакологично действие на лерканидипин, сърдечно-съдовото състояние на пациентите, които са взели свръхдоза, трябва да се наблюдава в продължение на най-малко 24 часа. Няма информация за ползата от диализа. Тъй като лекарството е силно липофилно, много малко вероятно е плазмените нива да бъдат показателни за продължителността на рисковата фаза. Диализата може да не е ефективна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ACE-инхибитори и калциеви антагонисти: еналаприл и лерканидипин

АТС код: C09BB02

Механизъм на действие:



Арета ACE е фиксирана дозова комбинация от ACE инхибитор (еналаприл) и калциев антагонист (лерканидипин), две вещества с натрупващ се антихипертензивен ефект по отношение на редукция на кръвното налягане.

Еналаприл

Еналаприл малеат е малеатната сол на еналаприл, производно на две аминокиселини, L-аланин и L-пролин. Ангиотензин-конвертирацията 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. Инхибирането на ACE води до намален плазмен ангиотензин II, което води до повишаване на активността на плазмения ренин (поради отстраняване на отрицателния отговор на освобождаването на ренин) и понижена секреция на алдостерон.

Тъй като ACE е идентичен с 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 дължи главно на потискане на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, еналаприл е антихипертензивен дори при пациенти с ниски нива на ренин.

Приложението на еналаприл при хипертонични пациенти намалява кръвното налягане както в легнало, така и в изправено положение, без значимо увеличаване на сърдечната честота.

Симптоматичната постурална хипотония не е често срещана. При някои пациенти може да отнеме няколко седмици на лечение, преди да се постигне оптимален контрол на кръвното налягане. Рязкото прекъсване на еналаприл не е свързано с бързо повишаване на кръвното налягане.

Ефективно инхибиране на активността на ACE обикновено настъпва 2 до 4 часа след перорално приложение на единична доза еналаприл. Появата на антихипертензивното действие обикновено се наблюдава след един час с максимално понижаване на кръвното налягане от 4 до 6 часа след приложението. Продължителността на действие е дозо-зависима, но с препоръчителните дози е показано, че антихипертензивните и хемодинамичните ефекти персистират поне 24 часа.

В хемодинамични проучвания при пациенти с есенциална хипертония, понижението на кръвното налягане е придружено от понижаване на периферната артериална резистентност с увеличаване на сърдечния дебит и малка или никаква промяна в сърдечната честота. След приложение на еналаприл е наблюдавано увеличение в бъбречния кръвоток; скоростта на гломерулна филтрация остава непроменена. Няма признаци на задържане на натрий или вода. Независимо от това, при пациенти с ниска скорост на гломерулна филтрация преди лечението, тази скорост обикновено се повишава.

В краткосрочни клинични проучвания при пациенти с диабет и без диабет с бъбречно заболяване, след приложение на еналаприл се наблюдават намалени албуминурия, екскреция на IgG в урината и общ белтък в урината.

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NERVENIA (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова и мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на



ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Лерканидипин

Лерканидипин е калциев антагонист от дихидропиридиновата група и инхибира трансмембранный инфлукс на калций в сърдечната и гладката мускулатура. Механизмът на антихипертензивното действие се основава на директния релаксиращ ефект върху гладката мускулатура на съдовете, което понижава общото периферно съпротивление. Въпреки краткия си фармакокинетичен плазмен полуживот, лерканидипин има удължено антихипертензивно 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 лерканидипин, се развива постепенно, остра хипотония с рефлексна тахикардия се наблюдава рядко при пациенти с хипертония. Както и при други асиметрични 1,4-дихидропиридинови, антихипертензивната активност на лерканидипин е главно поради неговия (S)-енантиомер.

Еналаприл/Лерканидипин

Комбинацията от тези две вещества има натрупващ се антихипертензивен ефект, който понижава кръвното налягане в по-голяма степен, отколкото всеки от компонентите поотделно.

Арета ACE 10 mg/10 mg комбинация от ACE инхибитор (еналаприл) 10 mg и калциев антагонист (лерканидипин) -10 mg

В пилотна фаза III, двойно-сляпо, допълващо клинично проучване, проведено при 342 неповлияващи се от лерканидипин 10 mg пациенти (дефинирано като SDBP 95-114 и SSBP 140-189 mmHg), намалението на най-ниските SSBP е 5,4 mmHg по-голямо с комбинацията еналаприл 10 mg/лерканидипин 10 mg от 10 mg само лерканидипин след 12-седмично двойно-сляпо лечение (-7,7 mmHg спрямо -2,3 mmHg, $p < 0,001$). Също така, намалението на най-ниските SDBP е д 2,8 mmHg по-голямо с комбинацията в сравнение с монотерапия (-7,1 mmHg спрямо -4,3 mmHg, $p < 0,001$). Нивата на отговор са значително по-високи при комбинираната терапия, отколкото при монотерапия: 41% спрямо 24% ($p < 0,001$) за SSBP и 35% спрямо 24% ($p = 0,032$) за SDBP. При значително по-голям процент от пациентите на комбинирано лечение се наблюдава нормализиране на SSBP (39% спрямо 22%, $p < 0,001$) и на SDBP (29% спрямо 19%, $p = 0,023$) в сравнение с пациентите на монотерапия. В отворена, дългосрочна фаза на проследяване на това проучване, титриране на комбинацията еналаприл 20 mg/лерканидипин 10 mg е разрешено, ако BP остане $> 140/90$ mmHg: титриране е настъпило при 1332 пациенти и SDBP се нормализира след титриране в 1/3 от тези случаи.



Арета ACE 20 mg/10 mg комбинация от ACE инхибитор (еналаприл) 20 mg и калциев антагонист (лерканидипин) -10 mg

В пилотна фаза III, двойно-сляпо, допълващо клинично проучване, проведено при 327 неповлияли се от еналаприл 20 mg пациенти (дефинирано като SDBP 95-114 и SSBP 140-189 mmHg), пациенти на еналаприл 20 mg/лерканидипин 10 mg постигат значително по-голямо намаление на най-ниските SSBP в сравнение с тези на монотерапия (-9,8 спрямо -6,7 mmHg, $p=0,013$) и при най-ниските SDBP (-9,2 спрямо -7,5 mmHg, $p=0,015$). Нивата на отговор са значително по-високи при комбинираната терапия, отколкото при монотерапия (53% спрямо 43%, $p=0,076$ за SDBP и 41% спрямо 33%, $p=0,116$ за SSBP) и при значително по-голям процент от пациентите на комбинирано лечение се наблюдава нормализиране на SDBP (48% спрямо 37%, $p=0,055$) и на SSBP (33% спрямо 28%, $p=0,325$) в сравнение с пациентите на монотерапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия при едновременно приложение на еналаприл и лерканидипин.

Фармакокинетика на еналаприл

Абсорбция

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

Разпределение

След абсорбция, пероралният еналаприл бързо и екстензивно се хидролизира до еналаприлат, мощен инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим. Пиковите серумни концентрации на еналаприлат настъпват 3 до 4 часа след перорален прием на еналаприл малеат. Ефективният полуживот за натрупване на еналаприл, следвайки концентрациите на еналаприлат, се достига след четири дни на лечение.

След интервала на терапевтично значими концентрации, свързането на еналаприл с човешките плазмени протеини не надвишава 60%.

Биотрансформация

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

Елиминиране

Екскрецията на еналаприлат е предимно през бъбреците. Главните компоненти в урината са еналаприлат, представляващ около 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), състоянието на насищане AUC на еналаприлат е приблизително два пъти по-високо, отколкото при пациенти с нормална бъбречна функция след приложение на 5 mg веднъж 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.

Кърмене

След единична перорална доза от 20 mg при пет жени след раждане, средното пиково ниво на еналаприл в кърмата е 1,7 µg/l (диапазон 0,54 до 5,9 µg/l) 4 до 6 часа след дозата. Средното пиково



ниво на еналаприлат е 1,7 µg/l (диапазон 1,2 до 2,3 µg/l); пиковите възникват по различно време в рамките на 24 часа. Използвайки данните за пикови нива в кърмата, очакваният максимален прием на изключително кърмено бебе ще бъде около 0,16% от дозата на майката, адаптирана спрямо теглото. При жена, приемала перорално еналаприл 10 mg дневно в продължение на 11 месеца, се наблюдават пикови нива в кърмата от 2 µg/l 4 часа след дозата и пикови нива на еналаприлат от 0,75 µg/l около 9 часа след дозата. Общото количество еналаприл и еналаприлат, измерено в кърмата по време на 24-часовия период, е съответно 1,44 µg/l и 0,63 µg/l кърма. Нивата на еналаприлат в кърмата не могат да се открият (<0,2 µg/l) 4 часа след единична доза на еналаприл 5 mg при една майка и 10 mg при две майки. Нивата на еналаприл не са определяни.

Фармакокинетика на лерканидипин

Абсорбция

Лерканидипин се абсорбира напълно след перорално приложение и пиковите плазмени нива се достигат след около 1,5-3 часа.

Двата енантиомера на лерканидипин показват сходен профил на плазменото ниво: времето за достигане на пикова плазмена концентрация е еднакво и пиковата плазмена концентрация и AUC са средно 1,2 пъти по-високи при (S)-енантиомера. Елиминационните полуживоти енантиомера са по същество еднакви. Не се наблюдава взаимно превръщане на два енантиомера *in vivo*.

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

Пероралната наличност на лерканидипин се повишава 4 пъти, когато е погълнат до 2 часа след богатата на мазнини храна. Следователно лекарството трябва да се приема преди хранене.

Разпределение

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

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

Биотрансформация

Лерканидипин 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 екскретира в урината.

In vitro експерименти с човешки чернодробни микросоми са показали, че лерканидипин показва слабо инхибиране на двата ензима CYP3A4 и CYP2D6 в концентрации 160- и 40-пъти по-високи от пиковите плазмени нива, получени след приложение на доза от 20 mg.

Освен това проучвания на взаимодействието при хора са показали, че лерканидипин не променя плазмените нива на мидазолам, типичен субстрат на CYP3A4, или на метопролол, типичен субстрат на CYP2D6. Ето защо, при терапевтични дози не се очаква лерканидипин да инхибира биотрансформацията на лекарства, метаболизирани от CYP3A4 или CYP2D6.

Елиминиране

Елиминирането става главно чрез биотрансформация.



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

Линейност/нелинейност

Пероралното приложение на лерканидипин води до плазмени нива, които не са пряко пропорционални на дозата (нелинейна кинетика). След 10, 20 или 40 mg пиковите плазмени концентрации са в съотношение 1:3:8 и областите под плазмените криви на концентрация-време са в съотношение 1:4:18, което предполага прогресивно насищане на метаболизма при първо преминаване. Съответно наличността се увеличава с увеличаване на дозата.

Допълнителна информация за специални групи пациенти

Показано е, че фармакокинетичното поведение на лерканидипин при пациенти в старческа възраст и при пациенти с лека до умерена бъбречна дисфункция или с леко до умерено чернодробно увреждане е подобна на тази, наблюдавана в общата популация 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 лерканидипин вероятно е повишена, тъй като лекарството обикновено се метаболизира екстензивно в черния дроб.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Комбинация еналаприл/лерканидипин

Потенциалната токсичност на фиксираната комбинация от еналаприл и лерканидипин е била проучена при плъхове след перорално приложение до 3 месеца и в два теста за генотоксичност. Комбинацията не променя токсикологичния профил на двата отделни компонента. Съществуват следните данни за двата отделни компонента, еналаприл и лерканидипин.

Еналаприл

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал.

Проучвания на репродуктивна токсичност показват, че еналаприл няма никакви ефекти върху фертилитета и репродуктивността при плъхове и не е тератогенен. В проучване, при което женски плъхове са дозирани преди събирането по двойки до оплождането, се наблюдава повишена честота на смъртност сред новородените плъхове през периода на кърмене.

Установено е, че съставното вещество минава през плацентата и се екскретира в млякото. Показано е, че инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, като клас, индуцират неблагоприятни ефекти върху късното фетално развитие, което води 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 отчасти се дължат на пряко действие на ACE-инхибиторите върху феталната система ренин-ангиотензин и отчасти на исхемия в резултат на хипотония на майката, намаление на фетално-плацентното кръвообращение, достатъчно на кислород/ хранителни вещества към фетуса.



Лерканидипин

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните проучвания за фармакологична безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност.

Съответните ефекти, които са наблюдавани при дългосрочни проучвания при плъхове и кучета, са свързани пряко или косвено с известните ефекти на високи дози Са-антагонист, предимно отразяващи прекомерна фармакодинамична активност.

Лечението с лерканидипин няма ефект върху фертилитета или общото репродуктивно поведение при плъхове, но при високи дози индуцира пре- и постимплантационни загуби и забавяне в развитието на плода. Няма данни за тератогенен ефект при плъхове и зайци, но при други дихидропиридини е установена тератогенност при животни. Лерканидипин води до дистокия, когато се прилага във високи дози (12 mg/kg/ден) по време на раждане.

Разпределението на лерканидипин и/или неговите метаболити при бременни животни и тяхната екскреция в кърмата не е проучван.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Микрокристална целулоза

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат

Повидон К30

Натриев нишестен гликолат тип А

Натриев хидроген карбонат

Филмово покритие (10 mg/10 mg):

Опадрай II бял 85F18422 съдържащ:

Поливинил алкохол (E1203)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол /PEG 3350 (E1521)

Талк (E553b)

Филмово покритие (20 mg/10 mg):

Опадрай II жълт 85F32645 съдържащ:

Поливинил алкохол (E1203)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол /PEG 3350 (E1521)

Талк (E553b)

Железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност



2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °C

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерни опаковки: алуминий/алуминиев блистер

10 mg/10mg

Опаковки от 10,14, 28, 30, 56, 98 и 100 филмирани таблетки.

20 mg/10 mg

Опаковки от 10,14,20,28,30,50, 56,90, 98 и 100 филмирани таблетки.

Опаковка за таблетки от полипропилен с висока плътност (HDPE опаковка):

Опаковка от 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel

Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Арета ACE 10 mg/10 mg: Регистрационен №: 20170034

Арета ACE 20 mg/10 mg: Регистрационен №: 20170035

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26.01.2017

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Ноември 2021

