

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лекалпин Комбо 10 mg/10 mg филмирани таблетки
Lecalpin Combo 10 mg/10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 131,0 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Филмираните таблетки Лекалпин Комбо 10 mg/10 mg са бели, елипсовидни, двойноизпъкнали, с размери 9,5 x 7,5 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при пациенти, при които артериалното налягане не е адекватно контролирано от самостоятелно приложение на 10 mg лерканидипин.

Фиксираната комбинация Лекалпин Комбо 10 mg/10 mg не трябва да се използва за начално лечение на хипертония.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Пациенти, чието артериално налягане не се контролира добре само с 10 mg лерканидипин, може или да се титрират до монотерапия с 20 mg лерканидипин, или да преминат към фиксирана комбинация Лекалпин Комбо 10 mg/10 mg.

Може да се препоръча индивидуално титриране на дозата на отделните компоненти. Когато е подходящо от клинична гледна точка, би могло да се обмисли директно преминаване от монотерапия към фиксирана комбинация.

Дозировка

Препоръчителната доза е по една таблетка веднъж дневно, приета поне 15 минути преди хранене. Този лекарствен продукт не трябва да се приема заедно със сок от грейпфрут (вж. точки 4.3 и 4.5).

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ	
РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20160107
Разрешение №	B6/MK/MK-42352
Одобрение №	16-08-2018



Старческа възраст

Дозата трябва да зависи от бъбречната функция на пациента (вижте „Употреба при бъбречно увреждане“).

Пациенти с бъбречно увреждане

Лекалпин Комбо е противопоказан за употреба при пациенти с тежка бъбречна дисфункция (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$) или при пациенти, провеждащи хемодиализа (вж. точки 4.3 и 4.4). Особено внимание е необходимо при започване на лечение при пациенти с лека до умерена бъбречна дисфункция.

Пациенти с чернодробно увреждане

Лекалпин Комбо е противопоказан за употреба при тежка чернодробна дисфункция. Особено внимание е необходимо при започване на лечение при пациенти с лека до умерена чернодробна дисфункция.

Педиатрична популация

Липсва клиничен опит с Лекалпин Комбо при педиатричната популация за показанието хипертония.

Начин на приложение

Трябва да се вземат предпазни мерки преди работа или приложение на лекарствения продукт:

- За предпочитане е лечението да се прилага сутрин, поне 15 минути преди закуска.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, описани в точка 6.1.

Лекалпин Комбо не трябва да се прилага при:

- Свръхчувствителност към АСЕ-инхибитори или дихидропиридинови блокери на калциевите канали.
- Анамнеза за ангиоедем, свързан с терапия с АСЕ-инхибитори.
- Вроден или идиопатичен ангиоедем.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Обструкция на изхода на лявата камера, включително аортна стеноза.
- Нелекувана застойна сърдечна недостатъчност.
- Нестабилна ангина пекторис.
- До един месец след миокарден инфаркт.
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$), вкл. пациенти, провеждащи хемодиализа.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Едновременно прием с:
 - мощни инхибитори на CYP3A4 (вж. точка 4.5)
 - циклоспорин (вж. точка 4.5)
 - сок от грейпфрут (вж. точка 4.6)
- Едновременната употреба на Лекалпин Комбо с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).



4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Симптоматична хипотония

Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при пациенти с неусложнена форма на хипертония. По-голяма е вероятността за развитие на симптоматична хипотония при пациенти с хипертония, получаващи еналаприл, които имат обемен дефицит, напр. при диуретична терапия, диета с ограничение на готварската сол, диализа, диария или повръщане (вж. точка 4.5). Симптоматична хипотония е наблюдавана при пациенти със сърдечна недостатъчност със или без бъбречна недостатъчност. По-вероятно е тя да се появи при пациенти с по-тежка степен на сърдечна недостатъчност, както и да бъде обусловена от високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или функционално бъбречно увреждане. При тези пациенти, терапията трябва да започне под лекарско наблюдение и пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно при адаптиране на дозата на еналаприл и/или на диуретика. Същото трябва да се има предвид и при пациенти, страдащи от исхемична болест на сърцето или мозъчносъдова болест, при които резкият спад на артериалното налягане би могъл да доведе до миокарден инфаркт или до мозъчносъдов инцидент.

При поява на хипотония пациентът трябва да се постави в хоризонтално положение и при необходимост да му се приложи интравенозна инфузия с физиологичен разтвор. Преходна хипотонична реакция не е противопоказание за допълнителни дози, които обикновено се прилагат безпроблемно след нормализиране на кръвното налягане с помощта на обемозаместителна терапия.

При някои пациенти със сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско кръвно налягане, може да настъпи допълнително понижаване на кръвното налягане при употреба на еналаприл. Този ефект е очакван и обикновено не е причина за прекъсване на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична може да се наложи редуциране на дозата и/или спиране на диуретика и/или на 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 става 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 специално внимание при употребата на лерканидипин при пациенти със синдром на болния синусов възел (без поставен пейсмейкър).

Дисфункция на лявата камера и исхемична болест на сърцето

Въпреки, че при контролираните хемодинамични проучвания няма данни за увреждане на камерната функция, трябва да се внимава при лечение на пациенти с левокамерна дисфункция с блокери на калциевите канали. Счита се, че при пациенти с исхемична болест на сърцето съществува повишен сърдечносъдов риск при лечение с някои краткочействащи дихидропиридинови. Въпреки че лерканидипин е дългодействащ, при тези пациенти се препоръчва повишено внимание.

В редки случаи, някои дихидропиридинови могат да причинят прекордиална болка или стенокардия. В много редки случаи при пациенти с предшестваща стенокардия може да се повиши честотата



продължителността или тежестта на тези пристъпи. Могат да се наблюдават изолирани случаи на миокарден инфаркт (вж. точка 4.8).

Употреба при бъбречно увреждане

Изисква се специално внимание, при започване на лечение при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. При тези пациенти рутинното проследяване на серумния калий и креатинина са част от нормалната клинична практика.

Има съобщения за бъбречна недостатъчност, свързана с употребата на еналаприл, главно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречна артерия. Ако се разпознае навреме и се лекува подходящо, бъбречната недостатъчност, свързана с приложение на еналаприл е обикновено обратима.

Възможно е повишение на кръвната урея и креатинина в кръвта при пациенти с хипертония с предшестващо, но неизявено бъбречно увреждане, което се среща по-често, ако еналаприл се прилага съвместно с диуретик. При тези пациенти е възможно да се наложи понижаване на дозата на еналаприл и/или преустановяване на диуретичната терапия. Възможността да се наблюдава тази ситуация е по-висока при наличие на стеноза на бъбречната артерия (вж. точка 4.4).

Реновазална хипертония

Съществува повишен риск от развитие на тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, когато пациенти с билатерална стеноза на бъбречните артерии или артериална стеноза на един функциониращ бъбрек се лекуват с АСЕ инхибитори. Загуба на бъбречна функция може да настъпи дори при минимални промени в серумния креатинин. При тези пациенти лечението трябва да започне под непосредствен лекарски контрол с ниски дози, внимателно титриране и проследяване на бъбречната функция.

Бъбречна трансплантация

Няма опит от приложението на лерканидипин или еналаприл при пациенти, които наскоро са претърпели бъбречна трансплантация. По тази причина не се препоръчва лечение с Лекалпин Комбо.

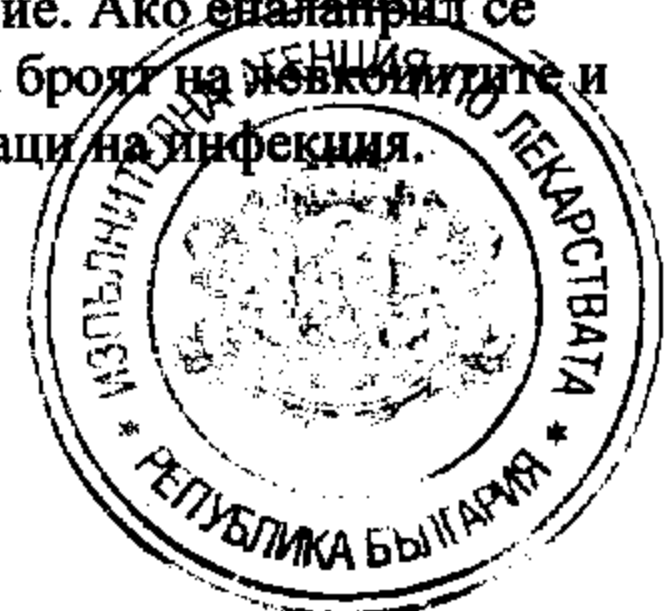
Чернодробна недостатъчност

При пациенти с чернодробна дисфункция антихипертензивният ефект на лерканидипин може да бъде потенциран.

Рядко АСЕ инхибиторите са били свързани със синдром, който започва с холестатична жълтеница или хепатит и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и понякога фатален изход. Механизмът на този синдром не е ясен. Пациентите, приемащи АСЕ инхибитори, които получават жълтеница или изразено повишение на чернодробните ензими, трябва да прекратят лечението с АСЕ инхибитора и да бъдат подходящо проследени от лекар.

Неутропения/агранулоцитоза

При пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, се съобщава за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори, рядко се наблюдава неутропения. Еналаприл трябва да се прилага с изключително внимание при пациенти със съдова колагеноза, имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид, или комбинация от тези усложняващи фактори, особено при предварително съществуваща увредена бъбречна функция. Някои от тези пациенти развиват тежки инфекции, които в някои случаи не се повлияват от интензивно антибиотично лечение. Ако еналаприл се прилага на такива пациенти, се препоръчва периодично да се контролира броят на leukocytes и пациентите трябва да бъдат предупредени да съобщават за всички признаци на инфекция.



Свърхчувствителност/ангиоедем

Ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса е наблюдаван при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, в това число с еналаприл. Това може да се случи по всяко време на лечението. В такива случаи лечението с еналаприл трябва незабавно да се преустанови и състоянието да се проследява, за да се осигури пълното отзвучаване на симптомите преди да се изпише пациента. Дори в случаите на ограничен оток само на езика, без респираторен дистрес, при пациентите може да се налага продължително наблюдение, тъй като лечението с антихистамини и кортикостероиди може да не е достатъчно.

Много рядко се съобщава за случаи с летален изход вследствие на ангиоедем, свързан с ларингеален оток или оток на езика. При пациенти със засягане на езика, глотиса или ларинкса има по-голяма вероятност от обструкция на дихателните пътища, особено при тези, които са с анамнеза за операция на дихателните пътища.

При засягане на езика, глотиса или ларинкса, при които съществува вероятност да причинят обструкция на дихателните пътища, незабавно трябва да се приложи подходяща терапия, която може да включва подкожно прилагане на разтвор на адреналин 1:1 000 (0,3 до 0,5 ml) и/или предприемане на необходимите мерки за поддържане на проходими дихателни пътища.

Съобщава се, че при чернокожите пациенти, които приемат АСЕ инхибитори честотата на ангиоедем е по-висока, в сравнение с нечернокожите.

При пациенти с анамнеза за ангиоедем, който не е свързан с лечение с АСЕ инхибитор, рискът от ангиоедем може да бъде повишен, докато приемат АСЕ инхибитор (вж. също точка 4.3).

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

Пациенти, които приемат съпътстващо инхибитори на mTOR (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус), 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).

Анафилактоидни реакции при десенсибилизация с Hymenoptera

Рядко, пациенти, получаващи АСЕ инхибитори по време на десенсибилизация с отрова на ципокрили, получават животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции могат да се избегнат чрез временно преустановяване на терапията с АСЕ инхибитори преди всяка десенсибилизация.

Анафилактоидни реакции по време на LDL-афереза

Рядко, пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, получават животозастрашаващи анафилактоидни реакции по време на LDL (Low Density Lipoproteins – липопротеини с ниска плътност) афереза с декстран сулфат. Тези реакции се избягват чрез временно прекъсване терапията с АСЕ инхибитори преди всяка афереза.

Хипогликемия

Пациентите с диабет, лекувани с перорални антидиабетни средства или инсулин, които започват лечение с АСЕ инхибитор, трябва да бъдат предупредени да се проследяват внимателно за хипогликемия, особено през първия месец от комбинираната терапия (вж. точка 4.5).

Кашлица

При употребата на АСЕ инхибитори се съобщава за поява на кашлица. Характерно за кашлицата е, че тя е непродуктивна, продължителна и отзвучава след преустановяване на лечението.

Предизвиканата от АСЕ инхибитори кашлица трябва да се има предвид в диференциалната диагноза на кашлицата.



Хирургия/анестезия

При пациенти, подложени на голяма хирургична интервенция или по време на анестезия със средства, които предизвикват хипотония, еналаприл блокира вторичното образуване на ангиотензин II в отговор на компенсаторното освобождаване на ренин. При настъпила хипотония по този механизъм, тя може да се коригира с увеличаване на обема.

Хиперкалиемия

При някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително и с еналаприл, е наблюдавано повишаване на серумния калий. Рискови фактори за появата на хиперкалиемия са: бъбречна недостатъчност, влошена бъбречна функция, възраст над 70 години, захарен диабет, интеркурентни заболявания и особено дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и едновременно използване на калий съхраняващи диуретици (спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий съдържащи заместители на готварската сол, или пациенти, приемащи други лекарствени продукти, водещи до повишаване на серумния калий (напр. хепарин, ко-тримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол). Използването на калиеви добавки, калий съхраняващи диуретици, или калий съдържащи заместители на готварската сол, особено при пациенти с увредена бъбречна функция, може да предизвика значително повишаване на серумния калий. Хиперкалиемията може да предизвика сериозни и понякога фатални аритмии. Ако едновременно използването на еналаприл и някои от горепосочените средства се счита за целесъобразна, те трябва да се използват с повишено внимание при често проследяване на серумния калий (вж. точка 4.5).

Литий

Комбинирането на литий и еналаприл по принцип не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Индуктори на CYP3A4

Индукторите на CYP3A4, като например антиконвулсанти (например фенитоин, карбамазепин) и рифампицин, могат да понижат плазмените концентрации на лерканидипин, така че ефикасността на лерканидипин може да бъде по-слаба от очакваната (виж точка 4.5).

Етнически различия

Както и при останалите АСЕ инхибитори, еналаприл е очевидно по-слабо ефективен за понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти в сравнение с нечернокожи, вероятно защото плазмените концентрации на ренин често са по-ниски при популацията чернокожи пациенти с хипертония.

Бременност

Лекалпин Комбо не се препоръчва за употреба по време на бременност.

Лечение с АСЕ инхибитори, като еналаприл, не трябва да се започва по време на бременност. Ако все пак терапията с АСЕ инхибитор се смята за наложителна, пациентките планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитор трябва незабавно да се преустанови и ако е необходимо се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

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

Кърмене

Използването на Лекалпин Комбо не се препоръчва по време на кърмене (вж. точка 4.5).



Педиатрична популация

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

Алкохол

Трябва да се избягва употребата на алкохол, тъй като може да засили ефекта на антихипертензивните вазодилататори (вж. точка 4.5).

Лактоза

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

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антихипертензивният ефект на Лекалпин Комбо може да бъде потенциран от други лекарствени продукти с хипотензивно действие, като диуретици, бета-блокери, алфа-блокери и други вещества.

В допълнение, са наблюдавани следните взаимодействия с едната или другата съставка на комбинирания продукт.

Еналаприл малеат

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин алдостероновата система

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Калий съхраняващи диуретици или калиеви добавки

АСЕ инхибиторите намаляват загубата на калий, предизвикана от диуретиците. Използването на калий съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта, може да доведе до значителна хиперкалиемия. Ако поради изявена хипокалиемия е показана едновременна употреба на тези продукти, те трябва да се прилагат внимателно и при често проследяване на серумния калий (вж. точка 4.4).

Диуретици (тиазидни или бримкови)

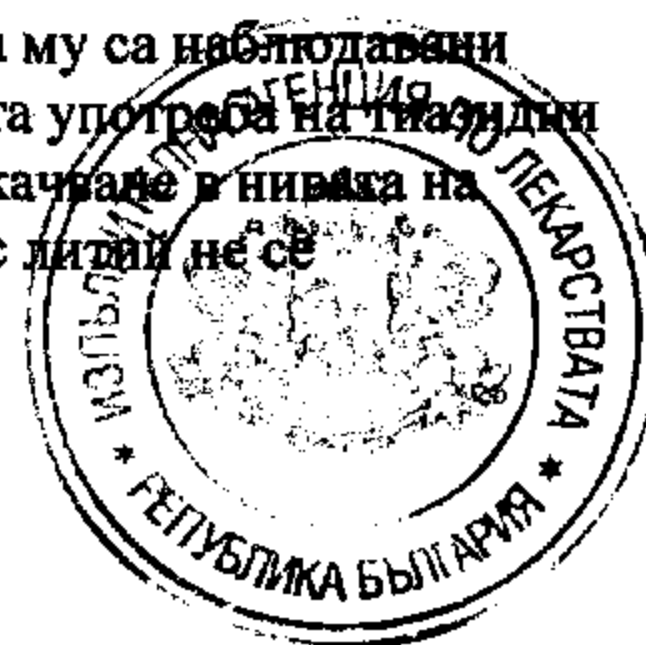
Предхождащо лечение с високи дози диуретици може да предизвика хиповолемия и повишен риск от развитие на хипотония при започване на терапия с еналаприл (вж. точка 4.4). Хипотензивните ефекти могат да бъдат редуцирани чрез прекратяване на терапията с диуретика, чрез повишаване на обема или приема на соли или чрез започване на терапията с ниска доза еналаприл.

Други антихипертензивни средства

Едновременната употреба с други антихипертензивни продукти може да засили хипотензивния ефект на еналаприл. Едновременната употреба с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори може допълнително да понижи кръвното налягане.

Литий

Обратимо покачване на серумните литиеви концентрации и на токсичността му са наблюдавани при едновременно приложение на литий с АСЕ инхибитори. Едновременната употреба на тиазидни диуретици заедно с АСЕ инхибитори може да предизвика допълнително покачване в нивата на лития и да увеличи риска от литиева токсичност. Употребата на еналаприл с литий не се



препоръчва, но ако комбинацията се счита за необходима, трябва да се проведе внимателно контролиране на серумните нива на лития (вж. точка 4.4).

Трициклични антидепресанти/антипсихотици/анестетици/наркотични вещества

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

Нестероидни противовъзпалителни продукти (НСПВС), включително селективни инхибитори на циклооксигеназа -2 (СОХ-2)

Нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС), вкл. селективни инхибитори на циклооксигеназа 2 (СОХ-2 инхибитори) може да намали ефекта на диуретиците и на други антихипертензивни лекарствени продукти. Ето защо, антихипертензивният ефект на ангиотензин II рецепторните антагонисти или на АСЕ инхибиторите може да бъде отслабен от НСПВС, вкл. и от селективните СОХ-2 инхибитори.

Едновременното приложение на НСПВС (включително СОХ-2 инхибитори) и ангиотензин II рецепторни антагонисти или АСЕ инхибитори оказва адитивен ефект върху повишаването на серумния калий, което може да доведе до влошаване на бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими. В редки случаи, може да се развие остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с компрометирана бъбречна функция (като пациенти в старческа възраст или пациенти с хиповолемия, включително такива на диуретична терапия). Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и трябва да се разгледа възможността за проследяване на бъбречната функция след започване на комбинираната терапия и периодично след това.

Злато

Нитритонидни реакции (симптоми, включващи зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) са докладвани рядко при пациенти на лечение с инжекционни форми, съдържащи злато (натриев ауротиомалат) и съпътстваща терапия с АСЕ инхибитори, включително и еналаприл.

Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите.

Антидиабетни продукти

Епидемиологични изследвания показват, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори и антидиабетни лекарствени продукти (инсулин, перорални хипогликемични средства) може да предизвика повишаване на хипогликемичния ефект с риск от развитие на хипогликемия. Това явление изглежда възниква по-често през първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 4.8).

Алкохол

Алкохолът засилва хипотензивния ефект на АСЕ инхибиторите.

Ацетилсалицилова киселина, тромболитици и бета-блокери

Еналаприл може безопасно да се комбинира с ацетилсалицилова киселина (в кардиологични дози), тромболитици и бета-блокери.

Инхибитори на mTOR (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус)

Пациенти, получаващи съпътстващо инхибитори на mTOR, може да бъдат изложени на повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).



Ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол)

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

Лерканидипин

Инхибитори на CYP3A4

Тъй като лерканидипин се метаболизира от изоензима CYP3A4, едновременно приложените инхибитори и индуктори на CYP3A4 могат да окажат влияние върху метаболизма и екскрецията на лерканидипин.

Комбинацията на лерканидипин и мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, ритонавир, еритромицин, тролеандомицин) е противопоказана (вж. точка 4.3).

В проучване за взаимодействия с кетоконазол, мощен инхибитор на CYP3A4, се наблюдава значително повишение на плазмените концентрации на лерканидипин (15-кратно повишение на площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) и 8-кратно повишение на C_{max} за енантиомера S-лерканидипин).

Циклоспорин

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

След едновременното им приложение се наблюдават повишени плазмени концентрации и на двата лекарствени продукта. В проучване, проведено при млади здрави доброволци е установено, че когато циклоспорин се прилага 3 часа след прием на лерканидипин, плазмените концентрации на лерканидипин не се променят, докато AUC на циклоспорин се повишава с 27%. Едновременното приложение на лерканидипин и циклоспорин води до 3-кратно повишаване на плазмените концентрации на лерканидипин и повишаване на AUC на циклоспорин с 21%.

Сок от грейпфрут

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

Подобно на другите дихидропиридины, метаболизмът на лерканидипин може да се потисне при прием на сок от грейпфрут, което води до повишаване на системната бионаличност на лерканидипин и засилване на хипотензивния му ефект.

Алкохол

Консумацията на алкохол трябва да се избягва, тъй като може да потенцира ефекта на вазодилатиращите антихипертензивни лекарствени продукти (вж. точка 4.4).

Субстрати на CYP3A4

Необходимо е повишено внимание, когато лерканидипин се предписва едновременно с други субстрати на CYP3A4, като терфенадин, астемизол, антиаритмични средства от клас III, като амиодарон, хинидин.

Индуктори на CYP3A4

Едновременното приложение на лерканидипин с индуктори на CYP3A4, като антиконвулсанти (например фенитоин, карбамазепин) и рифампицин, трябва да се извършва с повишено внимание, тъй като антихипертензивният ефект на лерканидипин може да се отслаби, поради което артериалното налягане трябва да се мониторира по-често от обикновено.



Дигоксин

При едновременното приложение на 20 mg лерканидипин при пациенти, хронично лекувани с бета-метилдигоксин, няма данни за фармакокинетично взаимодействие. При здрави доброволци, лекувани с дигоксин, след прилагане на 20 mg лерканидипин се наблюдава средно увеличение на Стах на дигоксин с 33%, докато нито AUC, нито бъбречният клирънс са били съществено променени. Пациенти на съпътстващо лечение с дигоксин трябва да бъдат внимателно наблюдавани за клинични признаци на дигоксинова токсичност.

Мидазолам

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

Метопролол

Когато лерканидипин се прилага едновременно с метопролол – бета-блокери, който се елиминира главно през черния дроб, бионаличността на метопролол не се променя, докато бионаличността на лерканидипин се понижава с 50%. Този ефект може да се дължи на намаляването на чернодробното кръвоснабдяване, причинено от бета-блокерите, поради което може да се наблюдава и при други лекарства от този клас. Следователно лерканидипин може безопасно да се прилага едновременно с бета-адренорецепторни блокери.

Циметидин

Едновременното приложение на 800 mg циметидин дневно не води до значителни промени в плазмените концентрации на лерканидипин, но при прилагане на по-високи дози е необходимо повишено внимание, тъй като бионаличността и хипотензивният ефект на лерканидипин могат да се повишат.

Флуоксетин

В проучване за взаимодействия с флуоксетин (инхибитор на CYP2D6 и CYP3A4), проведено при здрави доброволци на възраст 65 ± 7 години (средно $\pm$ s.d.), не се установяват клинично значими промени във фармакокинетиката на лерканидипин.

Симвастатин

Когато доза от 20 mg лерканидипин се прилага многократно с 40 mg симвастатин, AUC на лерканидипин не се променя значително, докато AUC на симвастатин се повишава с 56%, а това на активния му метаболит бета-хидроксиацид с 28%. Малко вероятно е тези промени да са от клинично значение. Не се очаква взаимодействие, когато лерканидипин се прилага сутрин, а симвастатин – вечер (както е показано за този лекарствен продукт).

Варфарин

Едновременното приложение на 20 mg лерканидипин и варфарин на здрави доброволци на гладно не оказва влияние върху фармакокинетиката на варфарин.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност:

За еналаприл



Употребата на ACE инхибитори не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ACE инхибитори (еналаприл) е противопоказана по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно тератогенния риск вследствие експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни, но все пак не може да се изключи известно повишение на този риск. При пациентките, при които продължаване на започнатото лечение с ACE инхибитор се смята за наложително, е необходимо, при планиране на бременност, да се смени антихипертензивната терапия с алтернативна с установен профил на безопасност по време на бременност. Ако се установи бременност, лечението с ACE инхибитори трябва да се преустанови незабавно и ако е подходящо да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на терапия с ACE инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността предизвиква фетотоксичност (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). Наблюдаваният при майката олигохидрамнион, вероятно поради понижена фетална бъбречна функция, може да доведе до контрактура на крайниците, краниофациални деформации и хипоплазия на белия дроб. Ако се установи експозиция на ACE инхибитори от началото на втория триместър на бременността се препоръчва провеждане на ултразвуково изследване за проследяване на бъбречната функция и черепа. Новородени, чиито майки са приемали ACE инхибитори, трябва стриктно да бъдат проследявани за поява на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

За лерканидипин

В проучванията върху животни с лерканидипин няма доказателства за тератогенни ефекти, но такива са наблюдавани с други дихидропиридинови съединения.

За лерканидипин няма клинични данни за експозирани бременности, 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

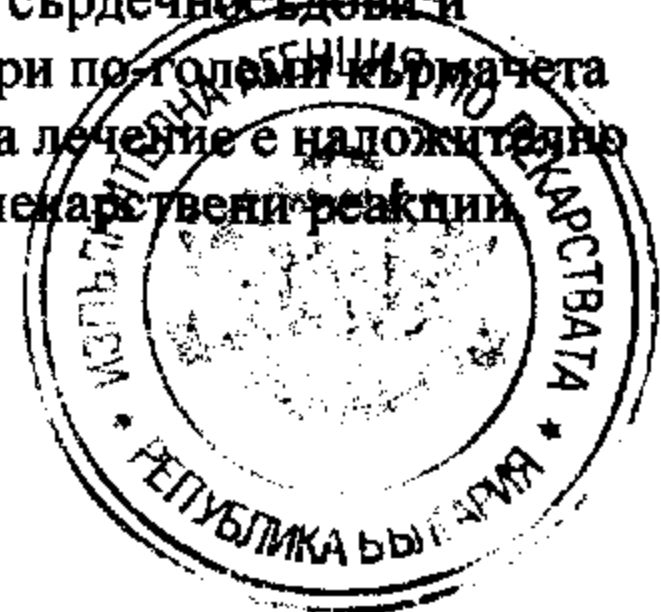
Липсват или има ограничени данни от употребата на еналаприлов малеат/лерканидипинов хидрохлорид при бременни жени. Проучванията при животни по отношение на репродуктивната токсичност са недостатъчни (вж. точка 5.3).

Лекалпин Комбо не трябва да се използва през втория и третия триместър на бременността. Той не се препоръчва през първия триместър на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

За еналаприл

От ограничените фармакокинетични данни са установени много ниски концентрации в майчиното мляко (вж. точка 5.2). Въпреки, че тези концентрации вероятно са клинично незначими, не се препоръчва употребата на Лекалпин Комбо по време на кърмене при недоносени деца и през първите няколко седмици след раждането, поради предполагаемия риск от сърдечностдови и бъбречни нежелани реакции и тъй като няма достатъчно клиничен опит. При по-големи кърмачета употребата на Лекалпин Комбо при кърмачки може да се обмисли, ако това лечение е наложително за майката и ако детето се наблюдава внимателно за появата на нежелани лекарствени реакции.



За лерканидипин

Екскреция на лерканидипин в кърмата не е установена.

За комбинацията еналаприл и лерканидипин

В резултат, Лекалпин Комбо не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

При някои пациенти, лекувани с калциеви антагонисти са съобщавани обратими биохимични промени в главичката на сперматозоидите, които могат да нарушат оплождането. В случаите, при които многократно ин витро оплождане е неуспешно и когато не може да се намери друго обяснение, трябва да се обмисли възможността калциевите антагонисти да са причина за това.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лекалпин Комбо повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това е необходимо повишено внимание, тъй като могат да настъпят замаяване, астения, умора и в редки случаи сънливост (вж. точка 4.8).

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на Лекалпин Комбо е оценена в пет двойно-слепи контролирани клинични проучвания и в две дългосрочни открити фази на разширение. Общо 1 141 пациенти са получили Лекалпин Комбо в доза от 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg и 20 mg/20 mg. Нежеланите реакции, наблюдавани при комбинирана терапия са подобни на тези, които вече са наблюдавани с едната или с другата съставка, приложени самостоятелно. Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението с Лекалпин Комбо са кашлица (4,03%), замаяност (1,67%) и главоболие (1,67%).

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблицата по-долу са изброени по MedDRA системо-органи класове и по честота нежеланите реакции, съобщени по време на клинични проучвания с Лекалпин Комбо 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg и 20 mg/20 mg при които съществува логична причинно-следствена връзка: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни).

	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на кръвта и лимфната система		Тромбоцитопения	Намаляване на хемоглобина
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето		Хиперкалиемия	



	Чести	Нечести	Редки
Психични нарушения		Безпокойство	
Нарушения на нервната система	Замаяност, главоболие	Ортостатично замаяване	
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго	Тинитус
Сърдечни нарушения		Тахикардия, палпитации	
Съдови нарушения		Зачервяване, хипотония	Циркулаторен колапс
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица		Сухота в гърлото, орофарингеална болка
Стомашно-чревни нарушения		Абдоминална болка, констипация, гадене	Диспепсия, оток на устните, нарушение на езика, диария, сухота в устата, гингивит
Хепатобилиарни нарушения		повишена ALT, повишена AST	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Еритема	Ангиедем, подуване на лицето, дерматит, обрив, уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Полакиурия	Ноктурия, полиурия
Нарушения на репродуктивната система и гърдата			Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Астения, умора, чувство на топлина, периферен оток	

Нежелани реакции, наблюдавани само при един пациент са съобщавани като редки по честота.

Допълнителна информация за отделните компоненти

Нежеланите реакции, съобщени за всеки един от отделните компоненти (еналаприл или лерканидипин) могат да бъдат потенциални нежелани реакции и с Лекалпин Комбо, дори и да не са наблюдавани в клинични проучвания или по време на постмаркетинговия период.

Само за еналаприл

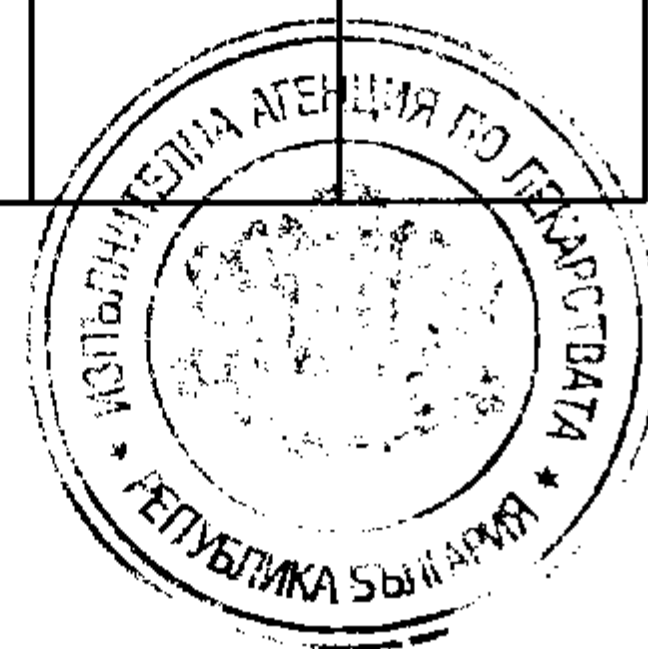
Сред нежеланите лекарствени реакции, съобщени за еналаприл са:



	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			Анемия (включително апластична и хемолитична).	Неутропения, намаляване на хемоглобин, намалаване на хематокрита, тромбоцитопени я агранулоцитоза, потискане на функцията на костния мозък, левкопения, панцитопения, лимфаденопа- тия, аутоимунни заболявания.		
Нарушения на ендокринната система						Синдром на неадекват- на секреция на антидиуре- тичния хормон (SIADH)
Нарушения на метаболизма и храненето			Хипогликемия (вж. точка 4.4)			
Нарушения на нервната система и психични нарушения		Главоболие, депресия	Обърканост, сомнолентност, инсомния, нервност, парестезия, вертиго	Патологични сънища, нарушения на съня		
Нарушения на очите	Замъглен о зрение					
Нарушения на ухото и лабиринта			Тинитус			
Сърдечни и съдови нарушения	Замаяност	Хипотония (вкл. ортостатична хипотония), синкоп, болка в гърдите, нарушения на ритъма, стенокардия, тахикардия	Ортостатична хипотония, палпитации, миокарден инфаркт или мозъчносъдов инцидент*, вероятно вторично вследствие на ексцесивна хипотония при пациенти с висок риск (вж. точка 4.4).	феномен на Raynaud		
Респираторни, гърдни и меднастинални нарушения	Кашлица	Диспнея	Ринорея, болки в гърлото и дрезгав глас, бронхоспазъм/	Белодробни инфилтрати, ринит, алергичен		



	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
			астма.	алвеолит/ еозинофилна пневмония.		
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Диария, болка в областта на корема, променен вкус	Илеус, панкреатит, повръщане, диспепсия, констипация, анорексия, стомашно дразнене, сухота в устата, пептична язва	стоматит/афтози и улцерации, глосит	Интестина- лен ангиоедем	
Хепатобилиарни нарушения				Чернодробна недостатъчност, хепатит – хепатоцелуларе н или холестатичен, хепатит с чернодробна некроза, холестаза (вкл. жълтеница)		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, свръхчувстви- телност/ангиоедем: съобщавани са ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса (вж. точка 4.4).	Диафореза, пруритус, уртикария, алопеция.	Еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, ексфолиативен дерматит, токсична епидермална некролиза, пемфигус, еритродерма		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Бъбречна дисфункция, бъбречна недостатъчност, протеинурия	Олигурия		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Импотентност	Гинекомастия		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Умора	Мускулни крампи, зачервяване на лицето, шум в ушите, общо неразположение висока температура			
Изследвания		Хиперкалиемия, повишен серумен креатинин	Повишена урея в кръвта, хипонатриемия	Повишени стойности на чернодробните ензими, повишени стойности на серумния билирубин		



* Честотата на инцидентите е била сравнима с тази на групите с плацебо и активен контрол при клинични изпитвания.

Докладван е комплекс от симптоми, който включва някои или всички от следните симптоми - повишена температура, серозит, васкулит, миалгия/миозит, артралгия/артрит, положителни антинуклеарни антитела (ANA), ускорена утайка (ESR), еозинофилия и левкоцитоза. Възможно е да се наблюдават обрив, фоточувствителност или други кожни прояви.

Самостоятелно приложение на лерканидипин:

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции в контролирани клинични проучвания са главоболие, замаяване, периферни отоци, тахикардия, палпитации и зачервяване на лицето, като всички се наблюдават при по-малко от 1% от пациентите.

	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност
Психични нарушения		Сомнолентност	
Нарушения на нервната система	Главоболие, замаяност		
Сърдечни нарушения	Тахикардия, палитации	Стенокардия	
Съдови нарушения	Зачервяване		Синкоп
Стомашно-чревни нарушения		Гадене, диспепсия, диария, абдоминална болка, повръщане	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Полиурия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Периферен оток	Астения, умора	

От спонтанни съобщения през постмаркетинговия опит, много рядко са докладвани следните нежелани реакции (<1/10 000): хипертрофия на венците, обратимо повишаване на серумните нива на чернодробните трансаминази, хипотония, често уриниране и болка в гърдите.

Някои дихидропиридинови могат рядко да доведат до прекордиална локализирана болка или ангина пекторис. Много рядко, при пациенти с предшестваща стенокардия може да се наблюдава повишена честота, продължителност или тежест на тези пристъпи. Могат да се наблюдават изолирани случаи на миокарден инфаркт.



Лерканидипин не оказва неблагоприятно влияние върху стойностите на кръвната захар или нивата на серумните липиди.

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.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9. Предозиране

В постмаркетинговия опит, са наблюдавани някои случаи на умишлено предозиране, изискващи хоспитализация, при приложение на еналаприл/лерканидипин в дози от 100 до 1 000 mg от всеки. Докладваните симптоми (намалено систолно кръвно налягане, брадикардия, безпокойство, сънливост и болка в кръста) могат също да се дължат на едновременното прилагане на високи дози от други лекарства (напр. бета-блокери).

Симптоми на предозиране при еналаприл и лерканидипин самостоятелно:

Най-изявените симптоми, характерни при предозиране с еналаприл са изразена хипотония, започваща около 6 часа след приема на таблетките, едновременно с блокиране на ренин-ангиотензиновата система и ступор. Симптомите свързани с предозиране с ACE инхибитори могат да бъдат циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентиляция, тахикардия, палпитации, брадикардия, замаяност, тревожност и кашлица. След приложение на 300 и 440 mg еналаприл серумните нива на еналаприл са съответно 100 до 200 пъти по-високи от тези, които обичайно се наблюдават след терапевтични дози.

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

Лечение на предозиране с еналаприл и лерканидипин самостоятелно:

Препоръчителното лечение при предозиране с еналаприл е интравенозна инфузия на физиологичен разтвор. При наличие на хипотония пациентът трябва да се постави в позиция като при шок. Могат да се приложат инфузия с ангиотензин II рецепторни антагонисти и/или интравенозно вливане на катехоламини, ако са налични. Ако таблетките са погълнати наскоро трябва да се предприемат мерки за елиминиране на еналаприл (напр. повръщане, стомашен лаваж, приложение на абсорбенти или на натриев сулфат). Еналаприлат може да се отстрани от кръвообращението чрез хемодиализа (вж. точка 4.4). При резистентна на медикаментозно лечение брадикардия е показано поставяне на пейсмейкър. Жизнените показатели, серумните електролити и креатининът трябва да се проследяват продължително.

При тежка хипотония с лерканидипин, брадикардия и загуба на съзнание може да е от полза подпомагане на сърдечно-съдовата дейност с интравенозно приложение на атропин, като противодействие на брадикардията. Поради продължителния фармакологичен ефект на лерканидипин е много важно сърдечно-съдовия статус на пациентите с предозиране да се проследява не по-малко от 24 часа. Няма информация за степента на диализа. Тъй като активното вещество е с висока липофилност е по-вероятно плазмените концентрации да не са показателни за продължителността на рисковия период и диализата може да не бъде ефективна.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

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

АТС код: C09BB02

Лекапин Комбо е фиксирана комбинация от ACE инхибитор (еналаприл) и калциев антагонист (лерканидипин) - две антихипертензивни съставки с комплементарен механизъм на действие за контролиране на кръвното налягане при пациенти с есенциална хипертония.

Еналаприл

Еналаприл малеат е малеатна сол на еналаприл, производно на две аминокиселини, L-аланин и L-пролин. Ангиотензин конвертирацията ензим (ACE) е пептидил дипептидаза, която катализира конверсията на ангиотензин I до вазопресора ангиотензин II. След абсорбцията еналаприл се хидролизира до еналаприлат, който инхибира ACE. Това води до намалена плазмена активност на ангиотензин II, което повишава плазмената ренинова активност (поради отстраняване на негативната обратна връзка на освобождаването на ренин) и до намалена секреция на алдостерон.

Тъй като ACE е идентичен на киназа II, еналаприл също така може да потисне разграждането на брадикинина, важен вазодепресорен пептид. Въпреки това, ролята на този механизъм за терапевтичния ефект на еналаприл е все още неустановена.

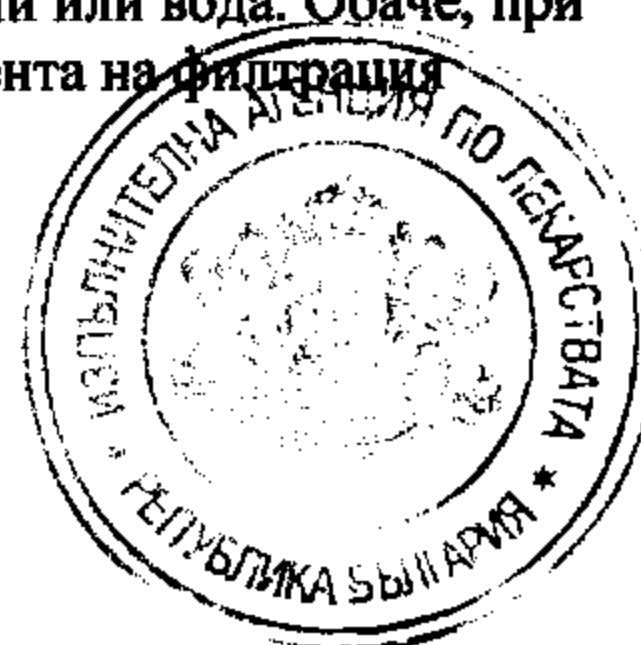
Въпреки че механизмът по който еналаприл понижава кръвното налягане се дължи основно на потискането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, еналаприл оказва антихипертензивен ефект дори при пациенти с ниско ниво на ренин.

Приложението на еналаприл на пациенти с хипертония води до понижаване както на кръвното налягане в изправено, така и в седнало положение, без значително повишаване на сърдечната честота.

Симптоматичната постурална хипотония не е честа. При някои пациенти получаването на оптимален спад на кръвното налягане може да изисква няколко седмично лечение. Внезапното прекратяване на приема на еналаприл не е било асоциирано с внезапно покачване на кръвното налягане.

Ефективно инхибиране на действието на ACE обичайно се получава 2 до 4 часа след перорално приложение на еднократна доза еналаприл. Началото на антихипертензивното действие обичайно се наблюдава след един час, като максимално понижаване на кръвното налягане се постига 4 до 6 часа след приложение. Продължителността на действие е дозозависима, но в препоръчителните дози, антихипертензивният и хемодинамичният ефекти се поддържат в рамките на поне 24 часа.

При проучвания на хемодинамиката при пациенти с есенциална хипертония, намаляването на кръвното налягане е придружено с намаляване на периферното артериално съпротивление, повишаване на сърдечния дебит и с незначителна или никаква промяна в сърдечната честота. След приложение на еналаприл се повишава бъбречното кръвоснабдяване, докато нивото на гломерулна филтрация се запазва непроменено. Няма данни за задържане на натрий или вода. Обаче, при пациенти с ниско ниво на гломерулна филтрация преди терапия, степента на филтрация обикновено се увеличава.



В краткосрочни клинични проучвания при пациенти с бъбречно заболяване със и без придружаващ диабет, след приложение на еналаприл са наблюдавани намаляване на албуминурията и на уринната екскреция на IgG и на общия 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 NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова 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 (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints, 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 групата на дихидропиридините и инхибира трансмембранный инфлукс на калция в сърдечния мускул и гладката мускулатура. Механизмът на неговото антихипертензивно действие се дължи на директен релаксиращ ефект върху съдовата гладка мускулатура, като по този начин понижава общата периферна резистентност. Въпреки краткия си фармакокинетичен плазмен полуживот, лерканидипин притежава продължително антихипертензивно действие поради високия мембранен разпределителен коефициент и е лишен от отрицателен инотропен ефект поради висока съдова селективност.

Тъй като предизвиканата от лерканидипин вазодилатация настъпва постепенно, при пациенти с хипертония рядко се наблюдава остра хипотония с рефлекторна тахикардия.

Подобно на другите асиметрични 1,4 дихидропиридины, антихипертензивното действие на лерканидипин се дължи главно на неговия (S) енантиомер.



Еналаприл/лерканидипин

Комбинацията на тези вещества притежава адитивно антихипертензивно действие, което намалява кръвното налягане в по-висока степен от тази на всеки компонент самостоятелно.

В пилотната фаза III на двойно-сляпо, допълнително клинично изпитване, проведено при 342 пациенти, които не се повлияват от 10 mg лерканидипин (определено като SDBP 95-114 и SSBP 140-189 mmHg), намаляването на SSBP е по-голямо с 5,4 mmHg с комбинацията 10 mg еналаприл/10 mg лерканидипин, отколкото при самостоятелно приложение на 10 mg лерканидипин след 12 седмици на двойно-сляпо лечение (7,7 mmHg спрямо 2,3 mmHg, $p < 0,001$). Също така намаляването на SDBP е по-голямо с 2,8 mmHg с комбинацията, в сравнение с монотерапията (-7,1 mmHg спрямо -4,3 mmHg, $p < 0,001$). Броят на повлияните се е значително по-висок с комбинираната терапия, отколкото с 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 нормализира SSBP (39% спрямо 22%, $p < 0,001$) и SDBP (29% спрямо 19%, $p = 0,023$), в сравнение с пациентите на монотерапия. В откритата фаза на продължително проследяване на това изпитване титриране към комбинацията 20 mg еналаприл/10 mg лерканидипин се допуска, ако BP се задържа $> 140/90$ mmHg: титриране е извършено при 133/221 пациенти и след титрирането SDBP се нормализира при 1/3 от тези случаи.

5.2. Фармакокинетични свойства

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

Фармакокинетика на еналаприл:

Абсорбция

Пероралният еналаприл се абсорбира бързо и максимална плазмена концентрация се достига след 1 час. Въз основа на определянето в урината, степента на абсорбция на еналаприл след перорален прием е 60 %. Абсорбцията на пероралната форма на еналаприл не се повлиява от присъствието на храна в гастроинтестиналния тракт.

Разпределение

След абсорбция, перорално приложеният еналаприл бързо и екстензивно се хидролизира до еналаприлат, мощен инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим. Максимални плазмени концентрации на еналаприлат се наблюдават около 4 часа след перорален прием на еналаприл малеат. Ефективният елиминационен полуживот за кумулиране на еналаприлат след многократни дози перорален еналаприл е 11 часа. При пациенти с нормална бъбречна функция, плазмените концентрации на еналаприлат в стационарно състояние се достигат след лечение в продължение на четири дни.

В диапазона на концентрациите, които са от терапевтично значение, еналаприлат се свързва не повече от 60% с плазмените протеини при хора.

Биотрансформация

С изключение на трансформацията до еналаприлат, няма данни за друг сигнификантен метаболизъм на еналаприл.



Елиминиране

Екскрецията на еналаприлат е основно чрез бъбреците. Главните компоненти в урината са еналаприлат (около 40% от дозата) и непроменен еналаприл (около 20 %).

Бъбречно увреждане

Експозицията на еналаприл и еналаприлат се увеличава при пациенти с бъбречна недостатъчност. При пациенти с лека до умерена степен на бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 40 - 60 ml/min), AUC на еналаприлат в стационарно състояние е приблизително два пъти по висока, отколкото при пациенти с нормална бъбречна функция, след прием на 5 mg веднъж дневно. При тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min) AUC се увеличава приблизително 8 пъти. Ефективният елиминационен полуживот на еналаприлат след многократен прием на еналаприл малеат се удължава при тези нива на бъбречна недостатъчност и времето за достигане на стационарно състояние се забавя (вж. точка 4.2).

Еналаприлат може да бъде отстранен от кръвообращението чрез диализа. Диализният клирънс е 62 ml/min.

Кърмене

След приложение на еднократна перорална доза от 20 mg при пет родилки, 4 до 6 часа след приложението на дозата средната максимална концентрация на еналаприл в млякото е от порядъка на 1,7 $\mu\text{g/l}$ (от 0,54 до 5,9 $\mu\text{g/l}$). Средната максимална концентрация на еналаприлат е 1,7 $\mu\text{g/l}$ (от 1,2 до 2,3 $\mu\text{g/l}$); пикове са установени по различно време в продължение на 24-часов период. Като се използват данните за максимални концентрации в млякото, прогнозният максимален прием на евентуално кърмени деца е около 0,16 % от майчината доза, адаптирана според телесно тегло. Жена, която е приемала перорално еналаприл в доза 10 mg дневно в продължение на 11 месеца, е имала максимални концентрации на еналаприл в млякото от 2 $\mu\text{g/l}$ 4 часа след прием на дозата и максимални концентрации на еналаприлат от 0,75 $\mu\text{g/l}$ 9 часа след дозата. Общото количество на еналаприл и еналаприлат, измерено в млякото в продължение на период от 24 часа е съответно 1,44 $\mu\text{g/l}$ и 0,63 $\mu\text{g/l}$.

Нивата на еналаприлат в млякото са били под прага на откриваемост ($< 0,2 \mu\text{g/l}$), 4 часа след еднократна доза от 5 mg еналаприл при една майка и от 10 mg при две майки; нивата на еналаприл не са определяни.

Фармакокинетика на лерканидипин

Абсорбция

След перорално приложение лерканидипин се абсорбира напълно и максималните плазмени концентрации се постигат след около 1,5-3 часа.

Двата енантиомера на лерканидипин показват сходен профил на плазмените концентрации: времето до достигане на максимална плазмена концентрация е сходно, максималните плазмени концентрации и AUC са средно 1,2 пъти по-високи за (S) енантиомера и елиминационният полуживот на двата енантиомера е сходно. Не се наблюдава *in vivo* интерконверсия на енантиомерите.

Поради високия метаболизъм при първо преминаване (*first pass*), абсолютната бионаличност на перорално приложения лерканидипин след хранене е около 10%, въпреки че се понижава до 1/3, когато се прилага на здрави доброволци на гладно.



Пероралната бионаличност на лерканидипин се повишава 4-кратно, когато лерканидипин се приема до 2 часа след консумация на храна с високо съдържание на мазнини, поради което лерканидипин трябва да се приема преди хранене.

Разпределение

Разпределението от плазмата в тъканите и органите е бързо и пълно.

Степента на свързване на лерканидипин с плазмените протеини надвишава 98%. Тъй като стойностите на плазмените протеини се понижават при пациенти с тежко нарушение на бъбречната или чернодробна функция, свободната фракция на лекарството може да се увеличи.

Биотрансформация

Лерканидипин се метаболизира екстензивно от CYP3A4; не се открива непроменено лекарство нито в урината нито във фецеса. Той се превръща главно в неактивни метаболити и около 50% от дозата се екскретира в урината.

Опитите *in vitro* с микрозоми на човешки черен дроб показват, че лерканидипин се инхибира слабо от двата изоензима CYP3A4 и CYP2D6 при концентрации съответно 160 и 40 пъти по-високи от максималните, които се достигат след приложение на доза от 20 mg.

Освен това проучванията за взаимодействия при хора показват, че лерканидипин не променя плазмените концентрации на мидазолам – типичен субстрат на CYP3A4 или на метопролол – типичен субстрат на CYP2D6. По тази причина не се очаква лерканидипин в терапевтични дози да инхибира биотрансформацията на лекарства, които се метаболизират от CYP3A4 и CYP2D6.

Елиминиране

Елиминирането настъпва главно при биотрансформация.

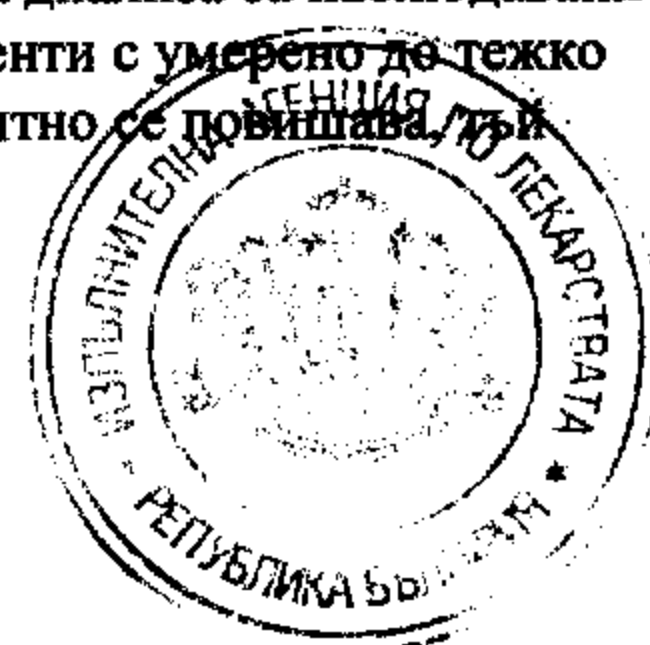
Средният терминален елиминационен полуживот се изчислява на 8-10 часа, а терапевтичното действие продължава 24 часа, поради свързването във висока степен с липидната мембрана. При многократно приложение не се наблюдава кумулиране.

Линейност/нелинейност

Пероралното приложение на лерканидипин води до плазмени концентрации, които не са пряко пропорционална на дозата (нелинейна кинетика). След приложение на 10, 20 или 40 mg, максималните плазмени концентрации са в съотношение 1:3:8, а на площта под кривата плазмена концентрация/време в съотношение 1:4:18, от което се предполага прогресивно насищане при *first pass* метаболизма. Съответно, бионаличността се увеличава с повишаване на дозата.

Допълнителна информация за специални популации

Трябва да се отбележи, че фармакокинетичното поведение на лерканидипин при пациенти в старческа възраст и при пациенти с лека до умерена бъбречна дисфункция или леко до умерено чернодробно увреждане е подобно на това, което се наблюдава при общата популация пациенти. При пациенти с тежко нарушение на бъбречната функция или пациенти на диализа са наблюдавани по-високи концентрации (около 70%) на лекарствения продукт. При пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане, системната бионаличност на лерканидипин вероятно се повишава, тъй като лекарството обикновено се метаболизира екстензивно в черния дроб.



5.3. Предклинични данни за безопасност

Комбинацията еналаприл/лерканидипин

Потенциалната токсичност на фиксираната комбинация от еналаприл и лерканидипин е изследвана при плъхове след перорално приложение в продължение на до 3 месеца и при две изследвания 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 хората на основата на конвенционални фармакологични проучвания, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и карциногенен потенциал.

Изследванията за репродуктивна токсичност показват, че еналаприл не оказва ефекти върху фертилитета и репродуктивността при плъхове и не е тератогенен. В едно изследване, в което женски плъхове са били третирани по време на чифтосване, преди настъпване на бременност, е наблюдавана повишена смъртност при новородените плъхове в периода на кърмене. Доказано е, че съединението преминава през плацентата и се екскретира в кърмата. Доказано е, че инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим, като клас индуцират нежелани реакции към края на феталното развитие, което води до смърт на плода и вродени ефекти, по-специално засягащи черепа. Фетотоксичност, вътрематочно забавяне на растежа и отворен дуктус артериозус също са били докладвани. Счита се, че тези аномалии в развитието отчасти се дължат на прякото действие на ACE инхибиторите върху ренин-ангиотензиновата система на плода и отчасти се дължат на исхемия, вследствие на хипотония при майката и намален фетоплацентарен приток на кръв и кислород/хранителни вещества към плода.

Лерканидипин

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

Клинично значимите ефекти, наблюдавани при продължителни изпитвания върху плъхове и кучета, са свързани директно или индиректно с познатите ефекти на високите дози калциеви антагонисти, отразяващи предимно прекомерно фармакодинамично действие.

Лечението с лерканидипин не оказва влияние върху фертилитета или общото репродуктивно поведение при плъхове, но във високи дози предизвиква пре- и постимплантационни загуби и забавяне в развитието на плода. Няма доказателства за тератогенни ефекти при плъхове и зайци, но е установено, че други дихидропиридинови са тератогенни при животни. Лерканидипин предизвиква дистоция, когато се прилага във високи дози (12 mg/kg/дневно) по време на раждане.

Разпределението на лерканидипин и/или неговите метаболити при бременни животни и екскрецията им в кърмата не са изследвани.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат

Повидон К30

Натриев нишестен гликолат тип А

Натриев водороден карбонат

Таблетно покритие:

Бял опадрай II 85F18422, съдържащ:

Поливинилов алкохол (E1203)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол/PEG 3350 (E1521)

Талк (E553b)

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Блистери: Al/OPA/PVC/Al фолио

Видове опаковки: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98 и 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.,
Reykjavíkurvegur 76-78,
220 Hafnarfjörður,
Исландия



8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20160107

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

Дата на първо разрешаване: 01.04.2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

