

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	26250555
Разрешение №	19074-6, 31.07.2012
Одобрение №	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Реновиа® Ace 10 mg/10 mg филмирани таблетки
Renovia® Ace 10 mg/10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно/и вещество/а: Една филмирана таблетка съдържа 102,0 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.
Бели, двойно изпъкнали, кръгли, таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

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

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

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



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

Употреба при бъбречно увреждане: Реновиа® Асе не се препоръчва при пациенти с тежка бъбречна дисфункция (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$) или при пациенти провеждащи хемодиализа (вж. точка 4.3 и 4.4). Необходимо е повишено внимание при започване на лечение при пациенти с лека до умерена бъбречна дисфункция.

Употреба при чернодробно увреждане: Реновиа® Асе не се препоръчва при тежка чернодробна дисфункция. Необходимо е повишено внимание при започване на лечение при пациенти с лека до умерена чернодробна дисфункция.

4.3 Противопоказания

Реновиа® Асе не трябва да се приема при:

- Свръхчувствителност към терапевтично активното вещество (еналаприл или лерканидипин), към всеки АСЕ-инхибитор или дихидропиридинов блокатор на калциевите канали или към всяко друго помощно вещество на това лекарство
- Втори и трети триместър на бременност (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Обструкция на изхода на лявата камера, включително аортна стеноза
- Нелекувана застойна сърдечна недостатъчност
- Нестабилна ангина пекторис
- В рамките на един месец след миокарден инфаркт
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$), включително пациенти провеждащи хемодиализа
- Тежко чернодробно увреждане
- Едновременно прилагане с:
 - силни СУРЗА4 инхибитори (вж. точка 4.5)
 - циклоспорин (вж. точка 4.5)
 - сок от грейпфрут (вж. точка 4.5)
- Анамнеза за ангиоедем причинен от предишна терапия с АСЕ-инхибитор
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Симптоматична хипотония

Налага се особено внимателно мониториране след еналаприл при:

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

Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при хипертоници без усложнения. По-вероятно е симптоматична хипотония да настъпи при хипертоници, приемащи еналаприл, ако пациентът е с намален обем на течности, напр. от диуретична терапия, диетично ограничение на солта, диализа, диария или повръщане (вж. точка 4.5). Симптоматична хипотония се наблюдава при пациенти със сърдечна недостатъчност, с или без асоциирана бъбречна недостатъчност. Това може най-вероятно да настъпи при пациенти с по-тежки степени на сърдечна недостатъчност, което се изразява чрез употребата на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или функционално бъбречно увреждане. При тези пациенти,



терапия трябва да започне под медицинско наблюдение и пациентите трябва да бъдат внимателно мониторирани, всеки път когато дозата на еналаприл и/или на диуретика бъде променена. Подобни съображения могат да се приложат при пациенти с исхемична сърдечна или цереброваскуларна болест, при която прекомерното понижаване на кръвното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или цереброваскуларен инцидент.

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

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

Синдром на болния синус

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

Левокамерна дисфункция и исхемична болест на сърцето

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

Употреба при бъбречно увреждане

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

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

При някои хипертоници с предварително съществуваща бъбречна болест, комбинацията на еналаприл с диуретик може да доведе до повишаване на кръвната урея и креатинин. Може да се наложи намаляване на дозата на еналаприл и/или преустановяване на диуретика. В тези случаи, трябва да се има пред вид възможността за подлежаща стеноза на бъбречната артерия (вж. точка 4.4, Реноваскуларна хипертония).



Реноваскуларна хипертония

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

Бъбречна трансплантация

Няма опит с употреба на лерканидипин или еналаприл при пациенти, прекарвали наскоро бъбречна трансплантация. Поради това, не се препоръчва лечение с Реновиа® Асе при тези пациенти.

Чернодробна недостатъчност

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

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

Неутропения/агранулоцитоза

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

Свръхчувствителност/ангионевротичен едем

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

Ангионевротичният едем с ларингеално засягане може да бъде фатален. Когато езикът, глотисът или ларинксът са засегнати и има опасност да причинят респираторна обструкция, трябва без отлагане да се започне подходящо лечение.



(напр. подкожно приложение на адреналин [разреден 1:1000]) и/или мерки за осигуряване на свободен дихателен път.

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

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

Анафилактоидни реакции по време на десенсибилизация с отрови от насекоми

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

Анафилактоидни реакции по време на LDL-афереза

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

Диабетици

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

Кашлица

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

Хирургия/анестезия

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

Хиперкалиемия

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



Индуктори на СУРЗА4

СУРЗА4 индуктори като антиконвулсанти (напр. фенитоин, карбамазепин) и рифампицин могат да понижат серумните нива на лерканидипин, така че ефикасността на лекарството може да бъде по-ниска от очакваната (вж. точка 4.5).

Други лекарства, които не се препоръчват

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

Етнически разлики

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

Бременност

Реновиа® Асе не се препоръчва при бременност.

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

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

Кърмене

Употребата на Реновиа® Асе не се препоръчва по време на кърмене (вж. точка 4.6).

Педиатрична употреба

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

Алкохол

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

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларп лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат Реновиа® Асе.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антихипертензивният ефект на Реновиа® Асе може да се засили от други понижавачи налягането лекарства като диуретици, бета-блокери, алфа-блокери и други



вещества.

Като допълнение, следните взаимодействия са наблюдавани с едното или другото активно вещество на комбинирания продукт.

Еналаприлов малеат

Някои активни вещества или терапевтични класове могат да благоприятстват развитието на хиперкалиемия: калиеви соли, калий съхраняващи диуретици, АСЕ инхибитори, ангиотензин II инхибитори, нестероидни антиинфламаторни вещества, хепарини (нискомолекулни или нефракционирани), циклоспорин, такролимус и триметоприм.

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

Този риск е повишен в комбинация с гореспоменатите лекарства.

Комбинации, които не се препоръчват

Калий съхраняващи диуретици или калиеви добавки

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

Литий

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

Естрамустин

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

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

Антидиабетни лекарства

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

Диуретици (тиазидни или бримкови диуретици)

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



Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)

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

Баклофен

Повишен антихипертензивен ефект. Да се следи кръвното налягане и ако е необходимо да се промени антихипертензивната дозировка.

Циклоспорин

Циклоспоринът повишава риска от хиперкалемия с АСЕ-инхибиторите.

Алкохол

Алкохолът засилва хипотоничния ефект на АСЕ-инхибиторите.

Комбинации, които трябва да се вземат под внимание

Амифостин

Повишен антихипертензивен ефект.

Трициклични антидепресанти/невролептици/анестетици/наркотици

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

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

Намален антихипертензивен ефект (кортикостеронд-индуцирана сол/обем задръжка).

Други антихипертензивни средства

Едновременната употреба с други антихипертензивни средства може да повиши хипотензивния ефект на еналаприл. Едновременната употреба с глицерил тринитрат и други нитрати или вазодилататори може допълнително да понижи кръвното налягане.

Алопуринол, цитостатични или имunosупресивни вещества, системни кортикостероиди или прокаинамид

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

Антиацидни средства

Антиацидните средства индуцират понижена бионаличност на АСЕ-инхибитори.

Симпатикомиметици

Симпатикомиметите могат да намалят антихипертензивните ефекти на АСЕ-инхибитори.



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

Ацетилсалицилова киселина и тромболитици

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

Злато

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

Лерканидипин

Противопоказани комбинации

Инхибитори на CYP3A4

Тъй като лерканидипин се метаболизира от ензима CYP3A4, едновременното приложение на инхибитори и индуктори на CYP3A4 могат да взаимодействат с метаболизма и екскрецията на лерканидипин.

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

Проучване на взаимодействието с кетоконазол, силен инхибитор на CYP3A4, показва изразено увеличение на плазмените нива на лерканидипин (15-кратно повишаване на площта под лекарствената крива на концентрация-време, AUC, и 8-кратно повишение на C_{max} на евтомер S- лерканидипин).

Циклоспорин

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

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

Сок от грейпфрут

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

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

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

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



Субстрати на CYP3A4

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

Индуктори на CYP3A4

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

Дигоксин

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

Комбинации, които трябва да се вземат под внимание

Мидазолам

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

Метопролол

Когато лерканидипин е едновременно приложен с метопролол, β -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 намаления чернодробен кръвен поток, причинен от β -блокерите и поради това би могъл да настъпи и с други средства от този клас лекарства. Независимо от това, лерканидипин може да бъде безопасно употребен едновременно с блокери на β -адренергичните рецептори.

Циметидин

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

Флуоксетин

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

Симвастатин

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



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

Варфарин

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

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

За еналаприл

Употребата на АСЕ инхибитори (еналаприл) не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АСЕ инхибитори (еналаприл) е противопоказана през втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

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

Известно е, че експозицията на АСЕ инхибиторна терапия през втория и третия триместър индуцира фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена черепна осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). Препоръчва се ултразвукова проверка на бъбречната функция и черепната осификация в случай, че настъпи експозиция на АСЕ инхибитор през втория триместър на бременността. Новородените, чиито майки са приемали АСЕ инхибитори трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

За лерканидипин

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

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

За комбинацията еналаприл и лерканидипин

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

Кърмене

За еналаприл



Ограничени фармакокинетични данни показват много ниски концентрации в кърмата (вж. точка 5.2). Въпреки че тези концентрации изглеждат клинично незначими, употребата на Реновиа® Асе при кърмене не се препоръчва при недоносени новородени и през първите седмици след раждането, поради хипотетичния риск от сърдечно-съдови и бъбречни ефекти, както и поради липсата на достатъчно клиничен опит. При по-голямо кърмаче, употребата на Реновиа® Асе при кърмеща майка може да се обсъди, ако лечението е необходимо за майката и детето се наблюдава за поява на нежелан ефект.

За лерканидипин

Екскрецията на лерканидипин в кърмата при хора не е известна.

За комбинацията еналаприл и лерканидипин

Като резултат, употребата на Реновиа® Асе не се препоръчва по време на кърмене.

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

При контролирани клинични изпитвания с Реновиа® Асе 10 mg/10 mg, включващи 329 пациенти, нежеланите ефекти са съобщени, както е показано в следната таблица.

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

Честота

Чести

Нечести

($\geq 1/100$ до <1/10)

($\geq 1/1000$ до <1/100)

Системо-органна
класификация

Нарушения на имунната
система

Свръхчувствителност*



Нарушения на нервната система	Замайване	Главоболие
Нарушения на ухото и лабиринта	Вертиго, включително позиционно вертиго	
Сърдечни нарушения		Палпитации
Съдови нарушения		Тахикардия*
		Хипотония*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Циркулаторен колапс*
		Сухота в гърлото*
Стомашно-чревни нарушения		Горна абдоминална болка*
		Гадене*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Дерматит*
		Еритем*
		Едем на устните*
		Уртикария*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Полиурия*
		Полакиурия*
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Еректилна дисфункция*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора
Изследвания		Астения*
		Понижен хемоглобин*

Забележка: * само при 1 пациент

Допълнителна информация за отделните компоненти.

Само еналаприл

Между нежеланите лекарствени реакции, съобщени за еналаприл са:

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи:

Нечести: анемия (включително апластична и хемолитична форми)

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



Нарушения на имунната система:

Чести: свръхчувствителност, ангиоедем – има съобщения за ангионевротичен едем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса (вж. точка 4.4)

Редки: автоимунна болест

Нарушения на метаболизма и храненето:

Нечести: хипогликемия (вж. точка 4.4), анорексия

Психични нарушения:

Чести: депресия

Нечести: състояние на обърканост, сомнолентност, безсъние, нервност

Редки: абнормни сънища, нарушения на съня

Нарушения на нервната система:

Много чести: замайване

Чести: главоболие

Нечести: парестезия

Нарушения на очите:

Много чести: замъглено виждане

Нарушения на ухото и лабиринта:

Нечести: вертиго, тинитус

Сърдечни нарушения:

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

Нечести: палпитации

Съдови нарушения:

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

Нечести: зачервяване, ортостатична хипотония

Редки: феномен на Raynaud

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Много чести: кашлица

Чести: диспнея

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

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

Стомашно-чревни нарушения:

Много чести: гадене

Чести: диария, абдоминална болка, дисгеузия

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

Редки: стоматит, афтозен стоматит, глосит

Много редки: интестинален ангиоедем



Хепато-билиарни нарушения:

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

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: обрив

Нечести: хиперхидроза, сърбеж, уртикария, алопеция

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

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

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Нечести: мускулни спазми

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Нечести: бъбречно увреждане, бъбречна недостатъчност, протеинурия

Редки: олигурия

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Нечести: еректилна дисфункция

Редки: гинекомастия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много чести: астения

Чести: умора, гръдна болка

Нечести: прилошаване

Изследвания:

Чести: повишен кръвен калий, повишен кръвен креатинин

Нечести: повишена кръвна урея, понижен кръвен натрий

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

Само лерканидипин

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

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

Нарушения на имунната система

Много редки: свръхчувствителност

Психични нарушения

Редки: сънливост



Нарушения на нервната система

Нечести: главоболие, замайване

Сърдечни нарушения

Нечести: тахикардия, палпитации

Редки: ангина пекторис

Съдови нарушения

Нечести: изчервяване

Много редки: синкоп

Стомашно-чревни нарушения

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

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: обрив

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Редки: миалгия

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки: полиурия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: периферен едем

Редки: астения, умора

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

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

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

4.9 Предозиране

До момента няма съобщени случаи на предозиране на Реновиа® Асе.

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

Мерки при предозиране:

Лечението е насочено главно към изхвърляне на отровата и възстановяване на стабилна сърдечно-съдова дейност. Препоръчва се обилен гастрален лаваж след перорално приемане – по възможност комбиниран с интестинална иригация.



Опит с предозиране на еналаприл

Има ограничени данни за предозиране при хора.

Симптоми:

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

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

Лечение:

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

Опит с предозиране на лерканидипин

Симптоми:

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

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

Всички пациенти се възстановяват без трайни последици.

Лечение:

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

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

Като се има предвид продължителното фармакологично действие на лерканидипин, кардиоваскуларният статус на пациентите, приели свръхдоза трябва да се мониторира най-малко 24 часа. Няма информация за ползата от диализа. Тъй като лекарството е високо липофилно, много малко вероятно е плазмените нива да



бъдат показателни за продължителността на рисковата фаза. Диализата може да не бъде ефективна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ инхибитори и блокери на калциевите канали: еналаприл и лерканидипин.

АТС код: C09BB02

Реновиа® Асе 10 mg/10 mg представлява фиксирана комбинация на АСЕ инхибитор (еналаприл 10 mg) и блокер на калциевите канали (лерканидипин 10 mg).

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

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

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

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



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

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

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

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

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

Лерканидипин е калциев антагонист на дихидропиридиновата група и инхибира трансмембранный инфлукс на калций в сърдечната и гладката мускулатура. Механизмът на антихипертензивното действие се базира на директен релаксиращ ефект върху гладката мускулатура, понижавайки по този начин общото периферно съпротивление. Лерканидипин има удължено антихипертензивно действие, дължащо се на високия му мембранен разделителен коефициент и е лишен от негативни инотропни ефекти поради високата си съдова селективност.

Тъй като вазодилатацията, причинена от лерканидипин, се развива постепенно, остра хипотония с рефлекторна тахикардия се наблюдават рядко при хипертоници.

Както и при други асиметрични 1,4-дихидропиридины, антихипертензивно действие на лерканидипин се дължи главно на неговия (S)-енантиомер.

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Фармакокинетика на еналаприл

Резорбция



Пероралният еналаприл се резорбира бързо, с поява на максимални серумни концентрации на еналаприл в рамките на един час. Въз основа на количеството в урината, степента на резорбция на еналаприл от перорален еналаприлов малеат е приблизително 60%. Резорбцията на перорален еналаприл не се влияе от присъствието на храна в стомашно-чревния тракт.

Разпределение

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

Биотрансформация

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

Елиминиране

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

Бъбречно увреждане

Експозицията на еналаприл и еналаприлат е повишена при пациенти с бъбречна недостатъчност. При пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 40-60 ml/min), в състояние на насищане, AUC на еналаприлат е приблизително двукратно по-висока, отколкото при пациенти с нормална бъбречна функция след приложение на 5 mg един път дневно. При тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min), AUC е повишена приблизително 8-кратно. Ефективният полуживот на еналаприлат след многократни дози еналаприлов 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 в следродов период, средното максимално ниво на еналаприл в кърмата е 1,7 µg/L (с интервал от 0,54 до 5,9 µg/L) 4 до 6 часа след приема на дозата. Средното максимално ниво на еналаприлат е 1,7 µg/L (с интервал от 1,2 до 2,3 µg/L). Максималните нива настъпват по различно време през 24-часовия период. Въз основа на данните за максимални нива в кърмата, се преценява, че максималният прием при новородено, което приема само кърма е около 0,16% от дозата на майката, съобразена с нейното тегло. Жена, която е приемала перорално 10 mg еналаприл дневно в продължение на 11 месеца има максимални нива на еналаприл в кърмата 2 µg/L, 4 часа след приема на дозата и максимални нива на еналаприлат 0,75 µg/L, около 9 часа след приема на дозата. Общото количество на еналаприл и еналаприлат, измерено в кърмата за 24 часа е съответно 1,44 µg/L и 0,63 µg/L. Нива на еналаприлат в кърмата не са открити



(<0,2µg/L) 4 часа след приема на единична доза от 5 mg еналаприл при една майка и 10 mg при две майки. Нивата на еналаприл не са установени.

Фармакокинетика на лерканидипин

Резорбция

Лерканидипин се резорбира напълно след перорално приложение и появата на максимални плазмени нива се постига след приблизително 1,5 - 3 часа.

Двата енантиомера на лерканидипин показват подобни характеристики на плазмено ниво: времето до максимална плазмена концентрация е еднакво и пиковата плазмена концентрация и AUC са средно 1,2 пъти по-високи при (S)-енантиомера. Елиминационните полуживоти на двата енантиомера са предимно еднакви. Взаимно превръщане на двата енантиомера не е наблюдавано "in vivo".

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

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

Разпределение

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

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

Биотрансформация

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 елиминира в урината.

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

Освен това, проучвания на взаимодействието при хора показват, че лерканидипин не

променя плазмените нива на мидазолам, типичен субстрат на CYP3A4 или на метопролол, типичен субстрат на CYP2D6. Поради това, не се очаква, при терапевтични дози, 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 високото свързване с липидните мембрани, терапевтичната активност продължава 24 часа. Не е установено натрупване след многократно приложение.

Линеарност/нелинеарност

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

Допълнителна информация за особени групи пациенти

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

5.3 Предклинични данни за безопасности

Комбинация еналаприл/лерканидипин

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

Съществуват следните данни за двата отделни компонента, еналаприл и лерканидипин.

Еналаприл

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

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



плацентното кръвообращение и доставката на кислород/хранителни вещества към фетуса.

Лерканидипин

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

Лечението с лерканидипин няма ефект върху фертилитета или общата репродуктивност при плъхове, но при високи дози индуцира пре- и пост-имплантация загуби и забавено фетално развитие. Няма данни за тератогенен ефект при плъхове и зайци, но при други дихидропиридины е установено, че са тератогенни при животни. Лерканидипин индуцира дистокия, когато се прилага във висока доза (12 mg/kg/ден) по време на раждане.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина:

Лактоза монохидрат
Целулоза, микрокристална
Натриев нишестен гликолат
Повидон
Натриев хидрогенкарбонат
Магнезиев стеарат

Филмирано покритие:

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Талк
Макрогол 6000

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Данни за опаковката



Полиамид-алуминий-PVC/алуминий блистер
Опаковки от 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98 и 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20090555

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

02/12/2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2011

