

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lercaprel 10 mg/10 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg μηλεϊνικής εναλαπρίλης (που αντιστοιχούν σε 7,64 mg εναλαπρίλης) και 10 mg υδροχλωρικής λερκανιδιπίνης (που αντιστοιχούν σε 9,44 mg λερκανιδιπίνης).

Έκδοχα: ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 102,0 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.
Λευκά, αμφίκυρτα, στρογγυλά δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ασθενείς, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με λερκανιδιπίνη 10 mg ως μονοθεραπεία.

Ο σταθερός συνδυασμός Lercaprel 10 mg/10 mg δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως αρχική θεραπεία της υπέρτασης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με λερκανιδιπίνη 10 mg ως μονοθεραπεία, θα πρέπει είτε να γίνεται τιτλοποίηση σε λερκανιδιπίνη 20 mg ως μονοθεραπεία είτε να γίνεται αλλαγή σε θεραπεία με Lercaprel 10 mg/10 mg.

Είναι πιθανό να χρειαστεί εξατομικευμένη τιτλοποίηση της δόσης των συστατικών (μονοπροϊόντων). Όταν είναι κλινικά αποδεκτό, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο άμεσης αλλαγής από μονοθεραπεία σε θεραπεία συνδυασμού.

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι ένα δισκίο ημερησίως τουλάχιστον 15 λεπτά πριν από τα γεύματα. Η θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται κατά προτίμηση το πρωί. Το προϊόν αυτό δε θα πρέπει να λαμβάνεται με χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.5).

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία του ασθενούς (βλ. 'Χρήση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια').

Παιδιά και έφηβοι κάτω των 18 ετών: Λόγω έλλειψης κλινικής εμπειρίας σε ασθενείς κάτω των 18 ετών, δε συνιστάται προς το παρόν η χρήση σε παιδιά και εφήβους.

Χρήση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια: Το Lercaprel αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή

νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) ή σε ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοκάθαρση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται κατά την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Χρήση σε ηπατική ανεπάρκεια: Το Lercaprel αντενδείκνυται σε περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται κατά την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

4.3 Αντενδείξεις

Το Lercaprel δε θα πρέπει να χορηγείται:

- Σε περιπτώσεις υπερευαισθησίας σε κάποια θεραπευτικά δραστική ουσία (εναλαπρίλη ή λερκανιδιπίνη) ή σε κάποιον αναστολέα του ΜΕΑ ή αποκλειστή των διαύλων ασβεστίου διυδροπυριδίνης ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- Στο δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6)
- Σε περιπτώσεις απόφραξης του χώρου εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας, συμπεριλαμβανομένης της αορτικής στένωσης
- Σε περιπτώσεις συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας που δεν αντιμετωπίζεται με θεραπεία
- Σε περίπτωση ασταθούς στηθάγχης
- Εντός 1 μηνός μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου
- Σε περιπτώσεις σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που υπόκεινται σε αιμοκάθαρση
- Σε περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής ανεπάρκειας
- Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση με
 - ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5)
 - κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.5)
 - χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. παράγραφο 4.5)
- Σε περιπτώσεις με ιστορικό αγγειοοιδήματος που προκλήθηκε από προηγούμενη θεραπεία με κάποιον αναστολέα του ΜΕΑ
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοοίδημα

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συμπτωματική υπόταση

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή με την εναλαπρίλη σε περιπτώσεις:

- Οξείας υπότασης με συστολική αρτηριακή πίεση μικρότερη από 90 mm Hg
- Επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας

Η συμπτωματική υπόταση σπανίως παρατηρείται σε υπερτασικούς ασθενείς χωρίς επιπλοκές. Σε υπερτασικούς ασθενείς που λαμβάνουν εναλαπρίλη, η συμπτωματική υπόταση είναι πιο πιθανό να συμβεί εάν ο ασθενής έχει μειωμένο όγκο αίματος για παράδειγμα λόγω διουρητικής αγωγής, διαιτητικού περιορισμού του άλατος, αιμοκάθαρσης, διάρροιας ή εμετού (βλ. παράγραφο 4.5). Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, με ή χωρίς σχετική ηπατική δυσλειτουργία, έχει παρατηρηθεί συμπτωματική υπόταση. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί στους ασθενείς με σοβαρότερο βαθμό καρδιακής ανεπάρκειας, όπως φαίνεται από τη χρήση υψηλών δόσεων διουρητικών της αγκύλης, την υπονατρίαμια ή τη λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια. Στους ασθενείς αυτούς, η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται υπό ιατρική επίβλεψη και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κάθε φορά που ρυθμίζεται η δόση της εναλαπρίλης και/ή του διουρητικού. Παρόμοιες συστάσεις μπορεί να ισχύουν σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή με αγγειακή εγκεφαλική νόσο, στους οποίους ενδέχεται να παρουσιαστεί σημαντική πτώση της αρτηριακής πίεσης ως αποτέλεσμα εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Εάν εμφανιστεί υπόταση, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση και εάν κριθεί αναγκαίο, να του χορηγηθεί ενδοφλέβια έγχυση φυσιολογικού ορού. Μια παροδική υποτασική αντίδραση δεν αποτελεί αντένδειξη στη χορήγηση περαιτέρω δόσεων, οι οποίες συνήθως μπορούν να χορηγηθούν εφόσον η αρτηριακή πίεση έχει αυξηθεί έπειτα από την αύξηση του όγκου.

Σε ορισμένους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που έχουν φυσιολογική ή χαμηλή αρτηριακή πίεση, μπορεί να συμβεί περαιτέρω μείωση της συστηματικής πίεσης του αίματος με την εναλαπρίλη. Αυτή η επίδραση είναι αναμενόμενη και συνήθως δεν αποτελεί αιτία για τη διακοπή της θεραπείας. Εάν η υπόταση γίνει συμπτωματική, μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί η δόση και/ή να διακοπεί η χορήγηση του διουρητικού και/ή της εναλαπρίλης.

Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου

Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή όταν η λερκανιδιπίνη χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου (εάν δεν υπάρχει βηματοδότης).

Δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια

Αν και οι αιμοδυναμικές ελεγχόμενες μελέτες δεν παρουσίασαν βλάβη της κοιλιακής λειτουργίας, πρέπει να δίνεται η δέουσα προσοχή σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς κατά τη θεραπεία με αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου. Έχει προταθεί ότι ορισμένες διυδροπυριδίνες βραχείας δράσης μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια. Παρόλο που η λερκανιδιπίνη έχει μακρά δράση, απαιτείται προσοχή κατά τη χρήση της σε αυτούς τους ασθενείς.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, ορισμένες διυδροπυριδίνες μπορεί να προκαλέσουν προκάρδιο άλγος ή ασταθή στηθάγχη. Πολύ σπάνια ασθενείς με ιστορικό στηθάγχης μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένη συχνότητα, διάρκεια ή σοβαρότητα αυτών των επεισοδίων. Μπορεί να παρουσιαστούν μεμονωμένες περιπτώσεις εμφράγματος του μυοκαρδίου (βλ. παράγραφο 4.8).

Χρήση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν αρχίζει η θεραπεία με εναλαπρίλη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου ορού και της κρεατινίνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εναλαπρίλη αποτελεί μέρος της ιατρικής φροντίδας τέτοιων ασθενών.

Έχουν γίνει αναφορές για νεφρική ανεπάρκεια σχετική με τη χρήση εναλαπρίλης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας. Εάν διαγνωσθεί εγκαίρως και αντιμετωπισθεί καταλλήλως, η νεφρική ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εναλαπρίλη είναι συνήθως αναστρέψιμη.

Σε ορισμένους υπερτασικούς χωρίς προϋπάρχουσα νεφρική νόσο, ο συνδυασμός της εναλαπρίλης με κάποιο διουρητικό μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης του αίματος. Μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης της εναλαπρίλης και/ή διακοπή του διουρητικού. Στις περιπτώσεις αυτές, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα υποκείμενης στένωσης της νεφρικής αρτηρίας (βλ. παράγραφο 4.4 'Νεφρική αγγειακή υπέρταση').

Νεφρική αγγειακή υπέρταση

Ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή με στένωση της αρτηρίας μονήρους νεφρού έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν υπόταση ή νεφρική ανεπάρκεια κατά τη θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ. Στους ασθενείς αυτούς, η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται υπό στενή ιατρική παρακολούθηση, με χαμηλές δόσεις και προσεκτική τιτλοποίηση των δόσεων. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να εξετάζεται πριν την έναρξη της θεραπείας και να παρακολουθείται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Μεταμόσχευση νεφρού

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση της λερκανιδιπίνης ή της εναλαπρίλης σε ασθενείς που υπεβλήθησαν πρόσφατα σε μεταμόσχευση νεφρού. Για το λόγο αυτό, δε συνιστάται η θεραπεία με Lercaprel στους ασθενείς αυτούς.

Ηπατική ανεπάρκεια

Η αντιυπερτασική δράση του Lercaprel μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Σπάνια, ένα σύνδρομο που αρχίζει με χολοστατικό ίκτερο και εξελίσσεται σε κεραυνοβόλο ηπατική νέκρωση (ορισμένες φορές θανάσιμη) έχει παρατηρηθεί με τη θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ. Ο μηχανισμός αυτού του συνδρόμου δεν είναι γνωστός. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του

MEA και εμφανίζουν ίκτερο ή σημαντική αύξηση των ηπατικών ένζυμων, πρέπει να σταματούν τη λήψη των αναστολέων του MEA και να λάβουν την απαραίτητη θεραπεία.

Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία

Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοκυττοπενία και αναιμία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς του MEA. Η ουδετεροπενία είναι σπάνια σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και χωρίς ιδιαίτερους παράγοντες κινδύνου. Η εναλαπρίλη πρέπει να χρησιμοποιείται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς με αγγειακή νόσο του κολλαγόνου, σε αυτούς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά, αλλοπουρινόλη, προκαϊναμίδη ή παρουσία ορισμένων από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις προϋπάρχουσας νεφρικής δυσλειτουργίας. Ορισμένοι τέτοιοι ασθενείς παρουσίασαν σοβαρές λοιμώξεις που, σε μερικές περιπτώσεις, δεν ανταποκρίθηκαν σε εντατική θεραπεία με αντιβιοτικά.

Όταν χορηγείται εναλαπρίλη σε αυτούς τους ασθενείς, συνιστάται τακτική παρακολούθηση των λευκοκυττάρων και θα πρέπει να τους δίνεται οδηγία ώστε να αναφέρουν οποιαδήποτε ένδειξη μόλυνσης στο γιατρό τους.

Υπερευαισθησία/αγγειονευρωτικό οίδημα

Αγγειονευρωτικό οίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, της γλώσσας, της επιγλωττίδας και/ή του λάρυγγος, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς του MEA, συμπεριλαμβανομένης της εναλαπρίλης. Αυτό μπορεί να εκδηλωθεί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Στις περιπτώσεις αυτές, η εναλαπρίλη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για να εξασφαλισθεί ότι τα συμπτώματα έχουν υποχωρήσει πλήρως πριν την έξοδο από το νοσοκομείο. Γενικά, στις περιπτώσεις που το οίδημα περιοριζόταν στο πρόσωπο και τα χείλη, τα συμπτώματα εξαλείφθηκαν χωρίς αγωγή. Παρόλ' αυτά, τα αντιισταμινικά ήταν χρήσιμα για την ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Το αγγειονευρωτικό οίδημα του λάρυγγα μπορεί να αποβεί μοιραίο. Όταν επηρεάζονται η γλώσσα, η επιγλωττίδα ή ο λάρυγγας και είναι πιθανό να προκληθεί αναπνευστική απόφραξη, πρέπει να χορηγείται κατάλληλη αγωγή χωρίς καμιά καθυστέρηση (π.χ. υποδόρια χορήγηση αδρεναλίνης [αραίωση 1: 1000]) και/ή να ληφθούν μέτρα για την εξασφάλιση ανοικτών αναπνευστικών οδών.

Έχει αναφερθεί αυξημένη συχνότητα εμφάνισης του αγγειοοιδήματος που σχετίζεται με αναστολείς του MEA στους έγχρωμους ασθενείς σε σύγκριση με τους μη-έγχρωμους.

Οι ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος που δε σχετίζεται με αναστολέα του MEA μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης αγγειοοιδήματος, εάν λάβουν αναστολέα του MEA (βλ. παράγραφο 4.3).

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά την απευαισθητοποίηση σε δηλητήρια εντόμων

Απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις έχουν συμβεί σπάνια κατά την αγωγή απευαισθητοποίησης σε δηλητήρια εντόμων με ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του MEA. Οι αντιδράσεις αυτές μπορούν να αποφευχθούν με προσωρινή διακοπή του αναστολέα του MEA πριν από κάθε απευαισθητοποίηση.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά την αφαίρεση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL)

Απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις έχουν συμβεί σπάνια, κατά τη διάρκεια αφαίρεσης λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) με θεϊκή δεξτράνη και ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του MEA. Αυτές οι αντιδράσεις μπορούν να αποφευχθούν με προσωρινή διακοπή της αγωγής με τον αναστολέα του MEA πριν από κάθε αφαίρεση.

Διαβητικοί ασθενείς

Στους διαβητικούς ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιδιαβητικούς παράγοντες ή ινσουλίνη, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά η γλυκόζη στο αίμα κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της αγωγής με έναν αναστολέα του MEA (βλ. παράγραφο 4.5).

Βήχας

Έχει αναφερθεί βήχας με τη χρήση αναστολέων του MEA. Χαρακτηριστικά, ο βήχας είναι μη παραγωγικός, επίμονος και εξαφανίζεται με τη διακοπή της αγωγής. Ο βήχας που προκαλείται από

τους αναστολείς του ΜΕΑ θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη διαφορική διάγνωση του βήχα.

Χειρουργική/Αναισθησία

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε σοβαρή εγχείρηση ή κατά τη χορήγηση αναισθητικών που προκαλούν υπόταση, η εναλαπρίλη μπορεί να παρεμποδίσει το σχηματισμό της αγγειοτασίνης II, που διαφορετικά θα σχηματιζόταν λόγω της αντισταθμιστικής απελευθέρωσης ρενίνης. Εάν εμφανιστεί υπόταση ως αποτέλεσμα αυτού του μηχανισμού, μπορεί να διορθωθεί με αύξηση του όγκου του αίματος.

Υπερκαλιαιμία

Έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις στο κάλιο του ορού σε μερικούς ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης της εναλαπρίλης. Οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση υπερκαλιαιμίας είναι: η νεφρική ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης, ταυτόχρονη θεραπεία με καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο καθώς και η ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα φάρμακα που μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση του καλίου στον ορό (π.χ. ηπαρίνη). Εφόσον η ταυτόχρονη χορήγηση των προαναφερθέντων παραγόντων κρίνεται απαραίτητη, συνιστάται τακτική παρακολούθηση του καλίου στον ορό.

Επαγωγείς του CYP3A4

Οι επαγωγείς του CYP3A4 όπως τα αντιεπιληπτικά (π.χ. φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη) και η ριφαμπικίνη μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα της λερκανιδιπίνης στο πλάσμα και ως εκ τούτου η δράση του φαρμάκου να είναι μικρότερη σε σχέση με την αναμενόμενη (βλ. παράγραφο 4.5).

Άλλα μη συνιστώμενα φάρμακα

Δε συνιστάται η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε συνδυασμό με λίθιο, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου και εστραμουστίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Φυλή

Όπως συμβαίνει και με άλλους αναστολείς του ΜΕΑ, η εναλαπρίλη φαίνεται να είναι λιγότερο αποτελεσματική στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε έγχρωμους ασθενείς σε σύγκριση με μη-έγχρωμους ασθενείς, πιθανώς λόγω του μεγαλύτερου επιπολασμού χαμηλής ρενίνης στο πλάσμα στον πληθυσμό των έγχρωμων υπερτασικών.

Κύηση

Το Lercaprel αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Η θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ, όπως η εναλαπρίλη δε θα πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός και εάν η συνέχιση της θεραπείας με αναστολέα του ΜΕΑ κρίνεται απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάζουν σε εναλλακτική αγωγή με αντι-υπερτασικά τα οποία έχουν καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Όταν επιβεβαιωθεί μια εγκυμοσύνη, θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως η θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ και εάν είναι κατάλληλο, να ξεκινά άλλη εναλλακτική αγωγή (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Η χρήση της λερκανιδιπίνης επίσης αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή σε γυναίκες που προγραμματίζουν να μείνουν έγκυες (βλ. παράγραφο 4.6).

Γαλουχία

Η χρήση του Lercaprel αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας (βλ. παράγραφο 4.6).

Παιδιατρική χρήση

Η σχετική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα δεν έχει αποδειχθεί σε ελεγχόμενες μελέτες σε παιδιά.

Αλκοόλ

Το αλκοόλ θα πρέπει να αποφεύγεται διότι μπορεί να αυξήσει τη δράση των αγγειοδιασταλτικών αντιυπερτασικών φαρμάκων (βλ. παράγραφο 4.5).

Λακτόζη

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια Lapp λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης – γαλακτόζης, δε θα πρέπει να λαμβάνουν Lercaprel.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η αντιυπερτασική δράση του Lercaprel μπορεί να αυξηθεί από άλλα φάρμακα που μειώνουν την αρτηριακή πίεση όπως διουρητικά, β-αποκλειστές, α-αποκλειστές και άλλες ουσίες.

Επιπλέον, οι ακόλουθες αλληλεπιδράσεις έχουν παρατηρηθεί με ένα ή περισσότερα συστατικά του σταθερού συνδυασμού.

Μηλεϊνική εναλαπρίλη

Ορισμένες δραστικές ουσίες ή θεραπευτικές ομάδες μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα εμφάνισης υπερκαλιαιμίας: άλατα καλίου, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς του MEA, αναστολείς της αγγειοτασίνης II, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ηπαρίνες (μικρού μοριακού βάρους ή μη κλασματικές), κυκλοσπορίνη και τακρόλιμη, τριμεθοπρίμη.

Η εμφάνιση υπερκαλιαιμίας μπορεί να εξαρτάται από την ύπαρξη άλλων σχετικών παραγόντων κινδύνου.

Ο κίνδυνος αυξάνει κατά την ταυτόχρονη χορήγηση με τα προαναφερθέντα φαρμακευτικά προϊόντα.

Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά ή συμπληρώματα καλίου

Οι αναστολείς του MEA μετριάζουν την προκαλούμενη από τα διουρητικά απώλεια καλίου. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά (π.χ. σπιρονολακτόνη, τριαμετένη ή αμιλορίδη), τα συμπληρώματα καλίου, ή τα υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση του καλίου του ορού. Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση ενδείκνυται λόγω αποδεδειγμένης υποκαλιαιμίας, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και να γίνεται συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού (βλ. παράγραφο 4.4).

Λίθιο

Αναστρέψιμες αυξήσεις του λιθίου του ορού και της τοξικότητας έχουν αναφερθεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση λιθίου με αναστολείς του MEA. Η ταυτόχρονη χρήση θειαζιδικών διουρητικών, μπορεί να αυξήσει περαιτέρω τα επιπέδα του λιθίου του ορού και να αυξήσει επομένως τον κίνδυνο τοξικότητας από λίθιο με αναστολείς του MEA. Κατά συνέπεια, η χορήγηση της εναλαπρίλης με λίθιο δε συνιστάται αλλά, εάν ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, θα πρέπει να γίνεται προσεκτικός έλεγχος των επιπέδων λιθίου στον ορό (βλ. παράγραφο 4.4).

Εστραμουστίνη

Κίνδυνος αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών όπως αγγειονευρωτικό οίδημα (αγγειοοίδημα) (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνδυασμοί που απαιτούν προσοχή κατά τη χορήγηση

Αντιδιαβητικά

Επιδημιολογικές έρευνες υποστηρίζουν ότι η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του MEA και αντιδιαβητικών φαρμάκων (ινσουλινών, από του στόματος χορηγούμενων αντιδιαβητικών) μπορεί να προκαλέσουν αυξημένη αποτελεσματικότητα στη μείωση της γλυκόζης του αίματος με κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Αυτές οι περιπτώσεις είναι πιθανότερο να συμβούν κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της συνδυασμένης θεραπείας και σε ασθενείς με νεφρική βλάβη.

Διουρητικά (θειαζιδικά ή διουρητικά της αγκύλης)

Προϋπάρχουσα θεραπεία με μεγάλες δόσεις διουρητικών μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο όγκο αίματος και σε κίνδυνο για υπόταση, κατά την έναρξη της θεραπείας με εναλαπρίλη (βλ. παράγραφο

4.4). Τα υποτασικά αποτελέσματα μπορούν να μειωθούν με τη διακοπή του διουρητικού, με τη διόρθωση της μείωσης του όγκου ή με λήψη άλατος, ή με την έναρξη της θεραπείας με χαμηλές δόσεις εναλαπρίλης.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)

Η χρόνια χορήγηση ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσει την αντιυπερτασική δράση ενός αναστολέα του ΜΕΑ. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και οι αναστολείς του ΜΕΑ ασκούν ένα επιπρόσθετο αποτέλεσμα στην αύξηση του καλίου του ορού και μπορεί να οδηγήσουν στην επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Αυτές οι επιδράσεις ήταν συνήθως αναστρέψιμες. Σπάνια, μπορεί να παρουσιαστεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, όπως οι ηλικιωμένοι ή οι αφυδατωμένοι ασθενείς.

Μπακλοφένη

Αυξημένη αντιυπερτασική δράση. Να παρακολουθείται η αρτηριακή πίεση και εάν είναι αναγκαίο, να προσαρμοστεί η δοσολογία των αντιυπερτασικών.

Κυκλοσπορίνη

Η κυκλοσπορίνη αυξάνει τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας κατά τη συγχορήγηση με αναστολείς του ΜΕΑ.

Αλκοόλ

Το αλκοόλ αυξάνει το υποτασικό αποτέλεσμα των αναστολέων του ΜΕΑ.

Συνδυασμοί που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη

Αμφοσίνη

Αυξημένη αντιυπερτασική δράση.

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά/αντιψυχωσικά/αναισθητικά/ναρκωτικά

Η ταυτόχρονη χορήγηση ορισμένων αναισθητικών φαρμακευτικών προϊόντων, τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και αντιψυχωσικών με αναστολείς του ΜΕΑ, μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Κορτικοστεροειδή, τετρακοσακτίδη (συστηματική) (εκτός της υδροκορτιζόνης που χρησιμοποιείται ως υποκατάστατο στη νόσο του Addison)

Μειωμένη αντιυπερτασική δράση (κατακράτηση άλατος/όγκου επαγόμενη από κορτικοστεροειδές).

Άλλα αντιυπερτασικά

Ταυτόχρονη χορήγηση με άλλα αντιυπερτασικά μπορεί να αυξήσει την υποτασική δράση της εναλαπρίλης. Ταυτόχρονη χρήση με νιτρογλυκερίνη και άλλα νιτρικά ή άλλα αγγειοδιασταλτικά μπορεί να μειώσει την πίεση του αίματος.

Άλλοπουρινόλη, κυτταροστατικά ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, συστηματικά κορτικοστεροειδή ή προκαϊναμίδη

Ταυτόχρονη χορήγηση με αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για λευκοπενία.

Αντιόξινα

Τα αντιόξινα φαρμακευτικά σκευάσματα μειώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα των αναστολέων του ΜΕΑ.

Συμπαθομιμητικά

Τα συμπαθομιμητικά μπορεί να μειώσουν την αντιυπερτασική δράση των αναστολέων του ΜΕΑ. Είναι πιθανόν να εμφανιστεί μειωμένη ανταπόκριση στις αμίνες που ρυθμίζουν την πίεση (για παράδειγμα αδρεναλίνη), αλλά αυτή δεν είναι αρκετή για να αποκλείσει τη χρήση τους.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ και θρομβολυτικά

Η εναλαπρίλη μπορεί να χορηγηθεί χωρίς προβλήματα ταυτόχρονα με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (σε δόσεις κατάλληλες για καρδιαγγειακή προφύλαξη) και με θρομβολυτικά.

Χρυσός

Σπανίως έχουν αναφερθεί νιτριτοειδείς αντιδράσεις (τα συμπτώματα περιλαμβάνουν έξαψη του προσώπου, ναυτία, έμετο και υπόταση) σε ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονη θεραπεία με ενέσιμο χρυσό (μετά νατρίου άλας του θειομαλικού χρυσού) και αναστολείς του ΜΕΑ συμπεριλαμβανομένης της εναλαπρίλης.

Λερκανιδιπίνη

Συνδυασμοί που αντενδείκνυνται

Αναστολείς του CYP3A4

Λόγω του ότι η λερκανιδιπίνη μεταβολίζεται μέσω του ενζύμου CYP3A4, παράλληλα χορηγούμενοι επαγωγείς και αναστολείς του CYP3A4 μπορεί να επιδράσουν στο μεταβολισμό και την απέκκριση της λερκανιδιπίνης.

Ο συνδυασμός της λερκανιδιπίνης και ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 (για παράδειγμα κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη, ερυθρομυκίνη, τρολεανδομυκίνη) αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Μια μελέτη αλληλεπίδρασης με κετοконаζόλη, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 έδειξε αξιοσημείωτη αύξηση των επιπέδων της λερκανιδιπίνης στο πλάσμα (15 φορές αύξηση στο εμβαδό κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου, AUC, και 8 φορές αύξηση στη C_{max} του δραστικού εναντιομερούς S-λερκανιδιπίνη).

Κυκλοσπορίνη

Η κυκλοσπορίνη και η λερκανιδιπίνη δεν πρέπει να συγχρησιμοποιούνται (βλ. παράγραφο 4.3).

Παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα και των δύο φαρμάκων κατά τη συγχρησίση τους. Μία μελέτη σε νέους υγιείς εθελοντές έδειξε ότι όταν η κυκλοσπορίνη χορηγήθηκε 3 ώρες μετά τη λήψη της λερκανιδιπίνης, τα επίπεδα της λερκανιδιπίνης στο πλάσμα δεν μετεβλήθησαν, ενώ η AUC της κυκλοσπορίνης αυξήθηκε κατά 27 %. Εν τούτοις, η συγχρησίση της λερκανιδιπίνης με κυκλοσπορίνη προκάλεσε κατά 3 φορές αύξηση των επιπέδων της λερκανιδιπίνης στο πλάσμα και κατά 21 % αύξηση της AUC της κυκλοσπορίνης.

Χυμός γκρέιπφρουτ

Η λερκανιδιπίνη δεν πρέπει να λαμβάνεται με χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. παράγραφο 4.3).

Όπως και με άλλες διυδροπυριδίνες, ο χυμός του γκρέιπφρουτ αναστέλλει το μεταβολισμό της λερκανιδιπίνης με αποτέλεσμα την αύξηση της συστηματικής της διαθεσιμότητας και της υποτασικής της δράσης.

Συνδυασμοί που απαιτούν προσοχή κατά τη χορήγηση

Αλκοόλ

Το αλκοόλ θα πρέπει να αποφεύγεται διότι μπορεί να αυξήσει τη δράση των αγγειοδιασταλτικών αντιυπερτασικών (βλ. παράγραφο 4.4).

Υποστρώματα του CYP3A4

Απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση της λερκανιδιπίνης παράλληλα με άλλα υποστρώματα του CYP3A4 όπως η τερφεναδίνη, η αστεμιζόλη, αντιαρρυθμικά της τάξης III, όπως για παράδειγμα αμιωδαρόνη, κινιδίνη.

Επαγωγείς του CYP3A4

Σύγχρονη χορήγηση της λερκανιδιπίνης με επαγωγείς του CYP3A4, όπως αντιεπιληπτικά (π.χ. φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη) και ριφαμπικίνη, πρέπει να γίνεται με προσοχή επειδή η αντιυπερτασική δράση της λερκανιδιπίνης μπορεί να ελαττωθεί. Η πίεση του αίματος πρέπει να ελέγχεται συχνότερα από ότι συνήθως.

Διγοξίνη

Σύγχρονη χορήγηση 20 mg λερκανιδιπίνης σε ασθενείς που υπόκεινται σε χρόνια θεραπεία με β-μεθυλδιγοξίνη δεν παρουσίασε καμία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση. Υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε διγοξίνη μετά από λήψη 20 mg λερκανιδιπίνης, παρουσίασαν μέση αύξηση κατά

33 % της C_{max} της διγοξίνης ενώ η AUC και η νεφρική κάθαρση δεν επηρεάστηκαν σημαντικά. Οι ασθενείς που λαμβάνουν συγχρόνως διγοξίνη πρέπει να βρίσκονται σε στενή κλινική παρακολούθηση για την τυχόν εμφάνιση συμπτωμάτων τοξικότητας από τη διγοξίνη.

Συνδυασμοί που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη

Μιδαζολάμη

Κατά τη συγχρόνησή της με 20 mg από του στόματος μιδαζολάμη σε ηλικιωμένους εθελοντές, η απορρόφηση της λερκανιδιπίνης αυξήθηκε (περίπου κατά 40 %) και ο ρυθμός της απορρόφησης μειώθηκε (ο t_{max} επιβραδύνθηκε από 1,75 σε 3 ώρες). Οι συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης δεν μετεβλήθησαν.

Μετοπρολόλη

Κατά τη συγχρόνηση της λερκανιδιπίνης με μετοπρολόλη, έναν β-αναστολέα που μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ, η βιοδιαθεσιμότητα της μετοπρολόλης δεν μεταβλήθηκε, ενώ αυτή της λερκανιδιπίνης μειώθηκε κατά 50%. Αυτή η δράση μπορεί να οφείλεται στη μείωση της ηπατικής αιματικής ροής που προκαλείται από τους β-αναστολείς και ως εκ τούτου μπορεί να παρουσιασθεί και με άλλα φάρμακα αυτής της κατηγορίας. Κατά συνέπεια, η λερκανιδιπίνη μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια ταυτόχρονα με β-αδρενεργικούς αναστολείς.

Σιμετιδίνη

Η συγχρόνηση σιμετιδίνης 800 mg την ημέρα δεν προκαλεί σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα της λερκανιδιπίνης στο πλάσμα, αλλά απαιτείται προσοχή σε υψηλότερες δόσεις, αφού μπορεί να αυξηθούν η βιοδιαθεσιμότητα και η υποτασική δράση της λερκανιδιπίνης.

Φλουοξετίνη

Μια μελέτη αλληλεπίδρασης με φλουοξετίνη (ένα αναστολέα του CYP2D6 και του CYP3A4), που έγινε σε υγιείς εθελοντές ηλικίας 65 ± 7 ετών (μέση τιμή \pm sd), δεν έδειξε κλινικά συσχετιζόμενη αλλαγή στην φαρμακοκινητική της λερκανιδιπίνης.

Σιμβαστατίνη

Όταν συγχρορηγήθηκε κατ'επανάληψη δόση 20 mg λερκανιδιπίνης με 40 mg σιμβαστατίνης, η AUC της λερκανιδιπίνης δεν μεταβλήθηκε σημαντικά, ενώ η AUC της σιμβαστατίνης αυξήθηκε κατά 56% και εκείνη του κύριου ενεργού μεταβολίτη β-hydroxyacid, κατά 28%. Είναι απίθανο αυτές οι αλλαγές να έχουν κλινική σημασία. Δεν αναμένεται αλληλεπίδραση όταν η λερκανιδιπίνη χορηγηθεί το πρωί και η σιμβαστατίνη το απόγευμα, όπως ενδείκνυται γι' αυτό το φάρμακο.

Βαρφαρίνη

Η συγχρόνηση 20 mg λερκανιδιπίνης σε υγιείς εθελοντές σε κατάσταση νηστείας δεν μετέβαλε την φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Για την εναλαπρίλη

Η χρήση των αναστολέων του MEA (εναλαπρίλη) δε συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4.). Η χρήση των αναστολέων - MEA (εναλαπρίλη) αντενδείκνυται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς του MEA κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης δεν αποτελούν πειστικό τεκμήριο, ωστόσο δεν μπορεί να αποκλεισθεί η πιθανότητα μικρής αύξησης του κινδύνου. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με αναστολείς του MEA κρίνεται απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη πρέπει να μετατάσσονται σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες με καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας στη κύηση. Όταν διαπιστωθεί κύηση, η θεραπεία με αναστολείς του MEA πρέπει να διακόπτεται αμέσως και εάν ενδείκνυται, πρέπει να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση σε αναστολείς του MEA κατά τη διάρκεια του δευτέρου και τρίτου τριμήνου της κύησης είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία,

ολιγοϋδράμιο, καθυστέρηση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλ. παράγραφο 5.3). Εάν η έκθεση σε αναστολείς του ΜΕΑ έχει αρχίσει από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται ο υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου. Τα βρέφη, των οποίων οι μητέρες έλαβαν αναστολείς του ΜΕΑ, θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για υπόταση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Για τη λερκανιδιπίνη

Μελέτες σε πειραματόζωα με λερκανιδιπίνη δεν έχουν δείξει τερατογόνες επιδράσεις, τέτοιες επιδράσεις έχουν όμως παρατηρηθεί με άλλες διυδροπυριδίνες.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά στοιχεία από κύσεις που είχαν εκτεθεί σε λερκανιδιπίνη, ως εκ τούτου, η χρήση της δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης ή σε γυναίκες που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη.

Για την εναλαπρίλη και τη λερκανιδιπίνη σε συνδυασμό

Συνεπώς, η χρήση του Lercaprel δε συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης και αντενδείκνυται από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης και μετά.

Γαλουχία

Για την εναλαπρίλη

Περιορισμένα δεδομένα φαρμακοκινητικής έδειξαν πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα (βλ. παράγραφο 5.2). Παρόλο που οι συγκεντρώσεις αυτές φαίνεται να μην είναι κλινικά σχετικές, η χρήση του Lercaprel κατά τη διάρκεια του θηλασμού δε συνιστάται για πρόωρα βρέφη και για τις πρώτες λίγες εβδομάδες μετά τον τοκετό, εξαιτίας του υποθετικού κινδύνου καρδιαγγειακών και νεφρικών επιδράσεων και λόγω του ότι δεν υπάρχει επαρκής κλινική εμπειρία. Στην περίπτωση ενός μεγαλύτερου βρέφους, η χρήση του Lercaprel σε μία θηλάζουσα μητέρα μπορεί να εξετάζεται εάν η θεραπεία είναι απαραίτητη για τη μητέρα και το παιδί παρακολουθείται για την εμφάνιση κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας.

Για τη λερκανιδιπίνη

Δεν είναι γνωστή η έκκριση της λερκανιδιπίνης στο ανθρώπινο γάλα.

Για την εναλαπρίλη και τη λερκανιδιπίνη σε συνδυασμό

Συνεπώς, δε συνιστάται η χρήση του Lercaprel κατά τη διάρκεια του θηλασμού..

Γονιμότητα

Σε κάποιους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς των διαύλων ασβεστίου έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες βιοχημικές αλλαγές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων που μπορεί να μειώσουν τη γονιμότητα. Στις περιπτώσεις εκείνες όπου επαναλαμβανόμενες απόπειρες τεχνητής γονιμοποίησης ήταν αποτυχημένες και όπου δεν μπορεί να βρεθεί κάποια άλλη εξήγηση, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η αιτιολογική συσχέτιση των αναστολέων των διαύλων ασβεστίου.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η κλινική εμπειρία με Lercaprel και τα συστατικά του υποδεικνύει ότι είναι απίθανο να επηρεαστεί η ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Ωστόσο, συστήνεται προσοχή, διότι μπορεί να εμφανισθούν ζάλη, αδυναμία, κόπωση και σε σπάνιες περιπτώσεις υπνηλία (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του σκευάσματος συνδυασμού είναι παρόμοιες με εκείνες που έχουν παρατηρηθεί με το ένα ή το άλλο συστατικό όταν χορηγούνται ως μονοθεραπεία.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με Lercaprel 10 mg/10 mg, όπου πήραν μέρος 329 ασθενείς, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα.

Έχει ακολουθηθεί η κατηγοριοποίηση ανά οργανικό σύστημα και συχνότητα εμφάνισης σύμφωνα με

τη βάση δεδομένων MedDRA: πολύ συχνές (> 1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10000), άγνωστες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα στοιχεία).

Συχνότητα	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1000 έως <1/100)
Κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία*
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη	Κεφαλαλγία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Ίλιγγος, περιλαμβανομένου ίλιγγου θέσης	
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών Ταχυκαρδία*
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη	Υπόταση* Κυκλοφορική κατέρρευση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Βήχας	Ξηρότητα του φάρυγγα*
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Άλγος άνω κοιλιακής χώρας* Ναυτία*
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού		Δερματίτιδα* Ερύθημα* Οίδημα χείλους* Κνίδωση*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών		Αρθραλγία*
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Πολυουρία* Συχνουρία*
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Στυτική δυσλειτουργία*
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Περιφερικό οίδημα	Κόπωση Εξασθένιση*
Παρακλινικές εξετάσεις		Αιμοσφαιρίνη μειωμένη*

*Σημείωση: μόνο σε 1 ασθενή

Επιπρόσθετες πληροφορίες για τα μεμονωμένα συστατικά.

Εναλαπρίλη

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με την εναλαπρίλη περιλαμβάνουν:

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος:

Όχι συχνές: αναιμία (συμπεριλαμβανομένης της απλαστικής και της αιμολυτικής)

Σπάνιες: ουδετεροπενία, θρομβοκυτοπενία, ακοκιοκυττάρωση, καταστολή του μυελού των οστών, πανκυτταροπενία, λεμφαδενοπάθεια.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Συχνές: υπερευαισθησία, αγγειοοίδημα: αγγειονευρωτικό οίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, της γλώσσας, της επιγλωττίδας και/ή του λάρυγγα έχουν αναφερθεί (βλ. παράγραφο 4.4)

Σπάνιες: αυτοάνοση διαταραχή

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:

Όχι συχνές: υπογλυκαιμία (βλ. παράγραφο 4.4), ανορεξία

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Συχνές: κατάθλιψη

Όχι συχνές: συγχυτική κατάσταση, υπνηλία, αϋπνία, νευρική κατάσταση

Σπάνιες: ανώμαλα όνειρα, διαταραχές ύπνου

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Πολύ σπάνιες: ζάλη

Συχνές: κεφαλαλγία

Όχι συχνές: παραισθησία

Οφθαλμικές διαταραχές:

Πολύ συχνές: θάμβος όρασης

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:

Όχι συχνές: ίλιγγος, εμβοές

Καρδιακές διαταραχές:

Συχνές: έμφραγμα του μυοκαρδίου, πιθανόν δευτερογενώς ως προς την υπερβολική υπόταση σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4), αρρυθμία, ασταθής στηθάγχη, ταχυκαρδία

Όχι συχνές: αίσθημα παλμών

Αγγειακές διαταραχές:

Συχνές: υπόταση, συγκοπτικό επεισόδιο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, πιθανόν δευτερογενώς ως προς την υπερβολική υπόταση σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4)

Όχι συχνές: έξαψη, ορθοστατική υπόταση

Σπάνιες: Φαινόμενο Raynaud

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:

Πολύ συχνές: βήχας

Συχνές: δύσπνοια

Όχι συχνές: ρινόρροια, φαρυγγολαρυγγικό άλγος και δύσπνοια, βρογχόσπασμος/άσθμα

Σπάνιες: διήθηση πνεύμονα, ρινίτις, αλλεργική κυψελιδίτιδα /ωσινοφιλική πνευμονία

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:

Πολύ συχνές: ναυτία

Συχνές: διάρροια, κοιλιακό άλγος, δυσγευσία

Όχι συχνές: ειλεός, παγκρεατίτιδα, έμετος, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, γαστρική δυσφορία, ξηροστομία, πεπτικό έλκος

Σπάνιες: στοματίτιδα, αφθώδη έλκη, γλωσσίτιδα

Πολύ σπάνιες: αγγειοοίδημα του γαστρεντερικού συστήματος

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Σπάνιες: ηπατική ανεπάρκεια, ηπατίτιδα – είτε χολοστατική ηπατίτιδα ή ηπατική νέκρωση, χολόσταση (συμπεριλαμβανομένου του ίκτερου)

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Συχνές: εξάνθημα

Όχι συχνές: υπεριδρωσία, κνίδωση, κνησμός, αλωπεκία

Σπάνιες: πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, αποφολιδωτική δερματίτιδα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πέμφιγα.

Έχει αναφερθεί μία συμπτωματολογία που μπορεί να περιλαμβάνει μερικά ή όλα από τα ακόλουθα συμπτώματα: πυρετός, ορογονίτιδα, αγγειίτιδα, μυαλγία/μυοσίτιδα, αρθραλγία/αρθρίτιδα, θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA), αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων (ΤΚΕ),

ηωσινοφιλία και λευκοκυττάρωση. Εξάνθημα, φωτοευαισθησία ή άλλες δερματολογικές εκδηλώσεις μπορεί να εμφανισθούν.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών:

Όχι συχνές: μυϊκοί σπασμοί

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:

Όχι συχνές: νεφρική δυσλειτουργία, νεφρική ανεπάρκεια, πρωτεϊνουρία.

Σπάνιες: ολιγουρία

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:

Όχι συχνές: στυτική δυσλειτουργία

Σπάνιες: γυναικομαστία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Πολύ συχνές: εξασθένηση

Συχνές: κόπωση, θωρακικό άλγος

Όχι συχνές: αίσθημα κακουχίας

Παρακλινικές εξετάσεις:

Συχνές: υπερκαλιαιμία, αυξήσεις της κρεατινίνης του ορού

Όχι συχνές: αυξήσεις στην ουρία του αίματος, μειωμένο νάτριο αίματος

Σπάνιες: μειωμένη αιμοσφαιρίνη, μειωμένος αιματοκρίτης, αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, αυξήσεις της χολερυθρίνης του ορού.

Λερκανιδιπίνη

Ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκαν περίπου στο 1,8 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ήταν: κεφαλαλγία, ζάλη, περιφερικό οίδημα, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών και έξαψη, με κάθε μία παρατηρούμενη σε λιγότερο από 1% των ασθενών.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Πολύ σπάνιες: υπερευαισθησία

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Σπάνιες: υπνηλία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Όχι συχνές: κεφαλαλγία, ζάλη

Καρδιακές διαταραχές:

Όχι συχνές: ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών

Σπάνιες: ασταθής στηθάγχη

Αγγειακές διαταραχές:

Όχι συχνές: έξαψη

Πολύ σπάνιες: συγκοπή

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:

Σπάνιες: ναυτία, δυσπεψία, διάρροια, επιγάστριο άλγος, έμετος

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Σπάνιες: εξάνθημα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών

Σπάνιες: μυαλγία

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:
Σπάνιες: πολυουρία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:
Όχι συχνές: περιφερικό οίδημα
Σπάνιες: εξασθένιση, κόπωση

Από τη μετεγκριτική εμπειρία από αυθόρμητες αναφορές οι κάτωθι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν πολύ σπάνια (<1/10.000): υπερπλασία των ούλων, αναστρέψιμες αυξήσεις στα επίπεδα των ηπατικών τρανσαμινασών στον ορό, υπόταση, συχνουρία και θωρακικό άλγος.

Ορισμένες διυδροπυριδίνες μπορεί να προκαλέσουν σπάνια προκάρδιο άλγος ή στηθάγχη. Πολύ σπάνια ασθενείς με προϋπάρχον ιστορικό στηθάγχης μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένη συχνότητα, διάρκεια ή σοβαρότητα αυτών των επεισοδίων. Μπορεί να παρουσιαστούν μεμονωμένες περιπτώσεις εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Η λερκανιδιπίνη δεν φαίνεται να επηρεάζει τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα ή τα επίπεδα των λιπιδίων στον ορό.

4.9 Υπερδοσολογία

Έως τώρα, δεν έχει αναφερθεί καμία περίπτωση υπερδοσολογίας με Lercaprel.

Τα περισσότερο πιθανά συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι σοβαρή υπόταση, βραδυκαρδία, αντανάκλαστική ταχυκαρδία, καταπληξία, λήθαργος, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και νεφρική ανεπάρκεια.

Αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας:

Η αγωγή αποσκοπεί κυρίως στην απομάκρυνση της ουσίας και την αποκατάσταση σταθερών καρδιαγγειακών συνθηκών. Έπειτα από του στόματος λήψη, συνιστάται επαρκής πλύση στομάχου – πιθανώς συνδυαζόμενη με εντερική πλύση.

Εμπειρία από υπερδοσολογία εναλαπρίλης

Περιορισμένα στοιχεία είναι διαθέσιμα όσον αφορά την υπερδοσολογία σε ανθρώπους.

Συμπτώματα:

Η πιο πιθανή εκδήλωση υπερδοσολογίας που έχει αναφερθεί μέχρι σήμερα είναι υπερβολική υπόταση (εμφανιζόμενη περίπου έξι ώρες έπειτα από τη λήψη των δισκίων), ταυτόχρονα με τον αποκλεισμό του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης και λήθαργος.

Τα συμπτώματα που συνδέονται με την υπερδοσολογία με αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να περιλαμβάνουν κυκλοφορικό σοκ, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, νεφρική ανεπάρκεια, υπεραερισμό, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, βραδυκαρδία, ζάλη, άγχος και βήχα. Επίπεδα του άλατος της εναλαπρίλης στον ορό 100 και 200 φορές υψηλότερα από τα συνήθη θεραπευτικά επίπεδα έχουν αναφερθεί μετά τη λήψη 300 mg και 440 mg εναλαπρίλης αντίστοιχα.

Θεραπεία

Η συνιστώμενη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας είναι η ενδοφλέβια έγχυση φυσιολογικού ορού. Αν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετείται σε ύπτια θέση προς αντιμετώπιση καταπληξίας. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο ενδοφλέβιας έγχυσης αγγειοτασίνης II ή/και κατεχολαμινών, εφόσον αυτά είναι διαθέσιμα. Εάν τα δισκία λήφθηκαν προσφάτως, θα πρέπει να ληφθούν μέτρα για την απομάκρυνση της μηλεϊνικής εναλαπρίλης (π.χ. έμετος, γαστρική πλύση, χορήγηση απορροφητικών σκευασμάτων και θεϊκό νάτριο). Το άλας της εναλαπρίλης μπορεί να απομακρυνθεί από την κυκλοφορία με αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.4). Η θεραπεία με βηματοδότη ενδείκνυται για ανθιστάμενη στη θεραπεία βραδυκαρδία. Τα ζωτικά σημεία, οι ηλεκτρολύτες του ορού και η συγκέντρωση της κρεατινίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Εμπειρία από υπερδοσολογία λερκανιδιπίνης

Συμπτώματα

Όπως και με άλλες διυδροπυριδίνες, η χορήγηση υπερβολικής δόσης αναμένεται ότι μπορεί να προκαλέσει μεγάλη περιφερική αγγειοδιαστολή με έντονη υπόταση και αντανακλαστική ταχυκαρδία. Από την μετεγκριτική εμπειρία, έχουν αναφερθεί τρεις περιπτώσεις υπερδοσολογίας (150 mg, 280 mg και 800 mg λερκανιδιπίνης αντίστοιχα, ελήφθησαν σε απόπειρα αυτοκτονίας). Ο πρώτος ασθενής παρουσίασε υπνηλία. Ο δεύτερος ασθενής παρουσίασε καρδιογενή καταπληξία με σοβαρή ισχαιμία του μυοκαρδίου και ήπια νεφρική ανεπάρκεια. Ο τρίτος ασθενής παρουσίασε έμετο και υπόταση. Όλοι οι ασθενείς ανάρρωσαν χωρίς επακόλουθα.

Θεραπεία

Στις ανωτέρω αναφερόμενες περιπτώσεις, η θεραπεία περιελάμβανε αντιστοίχως:

- πλύση στομάχου
- υψηλές δόσεις κατεχολαμινών, φουροσεμίδης, δακτυλίτιδας και παρεντερικών διογκωτικών πλάσματος
- ενεργό άνθρακα, υπακτικά και ενδοφλέβια ντοπαμίνη

Σε περιπτώσεις σοβαρής υπότασης, βραδυκαρδίας και λιποθυμίας, είναι πιθανό να βοηθήσει η καρδιαγγειακή υποστήριξη, με ενδοφλέβια ατροπίνη ως αντενεργητικό της βραδυκαρδίας.

Λαμβάνοντας υπόψη την παρατεταμένη φαρμακολογική δράση της λερκανιδιπίνης, είναι σημαντικό να παρακολουθείται η καρδιαγγειακή κατάσταση των ασθενών που πήραν υπερβολική δόση επί 24 ώρες τουλάχιστον. Δεν υπάρχουν πληροφορίες για την αξία της αιμοκάθαρσης. Επειδή το φάρμακο είναι ισχυρά λιπόφιλο, τα επίπεδα στο πλάσμα είναι πολύ πιθανόν να μην αποτελούν ασφαλές κριτήριο για τη διάρκεια της επικίνδυνης περιόδου και η αιμοκάθαρση μπορεί να μην είναι αποτελεσματική.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολείς MEA και αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου: εναλαπρίλη και λερκανιδιπίνη.

Κωδικός ATC: C09BB02

Το Lercaprel 10 mg/10mg είναι ένας σταθερός συνδυασμός ενός αναστολέα του MEA (εναλαπρίλη 10 mg) και ενός αποκλειστή των διαύλων ασβεστίου (λερκανιδιπίνη 10 mg).

Σε μια κύρια (κρίσιμη/ζωτικής σπουδαιότητας) διπλή-τυφλή, με περαιτέρω προσθήκη (add-on) κλινική μελέτη, φάσης III, που διεξήχθη σε 342 ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν σε λερκανιδιπίνη 10 mg (οριζόμενη ως διαστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση (SDBP) 95-114 και συστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση (SSBP) 140-189 mmHg), η μείωση της ελάχιστης συστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση ήταν κατά 5,4 mmHg μεγαλύτερη με το συνδυασμό εναλαπρίλη 10mg/λερκανιδιπίνη 10 mg από ότι με τη λερκανιδιπίνη 10 mg ως μονοθεραπεία, μετά από 12 εβδομάδες διπλής-τυφλής θεραπείας (-7,7 mmHg vs -2,3 mmHg, $p < 0,001$). Επίσης η μείωση της ελάχιστης διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση ήταν κατά 2,8 mmHg μεγαλύτερη με το συνδυασμό σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία (-7,1 mmHg vs. -4.3 mmHg, $p < 0,001$).

Το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν ήταν σημαντικά υψηλότερο με τη θεραπεία συνδυασμού από ότι με τη μονοθεραπεία (41% vs. 24%, $p < 0,001$) για την συστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση και 35% vs. 24%, ($p=0,032$) για τη διαστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση. Ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού παρατήρησε ομαλοποίηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση (39% vs. 22%, $p < 0,001$) και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση (29% vs. 19%, $p=0,023$) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία. Στη φάση της μακροχρόνιας παρακολούθησης, ανοικτής επισήμανσης (open labelled) της παραπάνω μελέτης, επετράπει τιτλοποίηση της δόσης στο σταθερό συνδυασμό εναλαπρίλης 20 mg/λερκανιδιπίνης 10 mg, όταν η αρτηριακή πίεση παρέμενε $> 140/90$ mmHg. Η

τιτλοποίηση έγινε σε 133 από 221 ασθενείς και η διαστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση ομαλοποιήθηκε μετά την τιτλοποίηση στο 1/3 των περιστατικών.

Η μηλαινική εναλαπρίλη είναι ένα μηλαινικό άλας της εναλαπρίλης, ένα παράγωγο δύο αμινοξέων, της L-αλανίνης και της L-προλίνης. Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) είναι μια πεπτιδυλική διπεπτιδάση, που καταλύει τη μετατροπή της αγγειοτασίνης Ι στον αγγειοσυσπαστικό παράγοντα αγγειοτασίνη ΙΙ. Μετά την απορρόφηση, η εναλαπρίλη υδρολύεται σε εναλαπρίλη, η οποία αναστέλλει το ΜΕΑ. Η αναστολή του ΜΕΑ έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της αγγειοτασίνης ΙΙ στο πλάσμα, που οδηγεί σε αυξημένη δραστηριότητα της ρενίνης στο πλάσμα (λόγω της διακοπής του φαινομένου της αρνητικής παλίνδρομης τροφοδότησης της έκκρισης της ρενίνης) και σε μειωμένη έκκριση αλδοστερόνης.

Αφού το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης είναι ταυτόσημο με την κινινάση ΙΙ, η εναλαπρίλη μπορεί επίσης να αναστείλλει την αποδόμηση της βραδυκινίνης, ενός ισχυρού αγγειοδιασταλτικού πεπτιδίου. Εντούτοις ο ρόλος αυτού του μηχανισμού στη θεραπευτική δράση της εναλαπρίλης δεν είναι ακόμη κατανοητός.

Παρότι ο μηχανισμός, μέσω του οποίου η εναλαπρίλη μειώνει την αρτηριακή πίεση θεωρείται ότι οφείλεται κυρίως στην καταστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, η εναλαπρίλη αποτελεί αντιυπερτασική ουσία ακόμη και σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα ρενίνης.

Η χορήγηση εναλαπρίλης σε υπερτασικούς ασθενείς μειώνει την αρτηριακή πίεση τόσο σε ύπτια όσο και σε όρθια θέση, χωρίς σημαντική αύξηση του καρδιακού ρυθμού.

Η συμπτωματική ορθοστατική υπόταση είναι σπάνια. Σε μερικούς ασθενείς η επίτευξη της μείωσης της αρτηριακής πίεσης στα ιδανικά επίπεδα μπορεί να απαιτήσει θεραπεία μερικών εβδομάδων. Απότομη διακοπή της εναλαπρίλης δε συσχετίζεται με ταχεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Αποτελεσματική αναστολή της δράσης του ΜΕΑ συνήθως επιτυγχάνεται 2 έως 4 ώρες μετά τη λήψη από του στόματος μιας εφάπαξ δόσης εναλαπρίλης. Η έναρξη της αντιυπερτασικής δράσης συνήθως παρατηρείται μετά από μία ώρα, ενώ το μέγιστο της μείωσης της αρτηριακής πίεσης σε 4 έως 6 ώρες μετά τη χορήγηση. Η διάρκεια δράσης είναι δοσοεξαρτώμενη, και η αντιυπερτασική και αιμοδυναμική δράση έχει αποδειχθεί ότι διατηρείται για τουλάχιστον 24 ώρες.

Αιμοδυναμικές μελέτες σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση, έδειξαν ότι η μείωση της αρτηριακής πίεσης συνοδεύτηκε με μείωση των περιφεριακών αγγειακών αντιστάσεων με αύξηση της καρδιακής παροχής. Ο καρδιακός ρυθμός μεταβλήθηκε λίγο ή και καθόλου. Μετά τη χορήγηση εναλαπρίλης, η νεφρική αιματική ροή αυξήθηκε ενώ ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης παρέμεινε αμετάβλητος. Δεν υπάρχει ένδειξη κατακράτησης νατρίου ή ύδατος. Εντούτοις σε ασθενείς με χαμηλό ρυθμό σπειραματικής διήθησης πριν τη θεραπεία, ο ρυθμός αυτός ήταν συνήθως αυξημένος.

Σε μικρής διάρκειας κλινικές μελέτες σε διαβητικούς και μη-διαβητικούς ασθενείς με νεφρική βλάβη, παρατηρήθηκαν μειώσεις στην λευκωματινουρία και στην ουρική απέκκριση της IgG και στην ολική πρωτεΐνη, κατόπιν χορήγησης εναλαπρίλης.

Η λερκανιδιπίνη είναι ένας ανταγωνιστής ασβεστίου, της ομάδας των διυδροπυριδινών και αναστέλλει τη διαμεμβρανική είσοδο του ασβεστίου στα κύτταρα του μυοκαρδίου και τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής της δράσης οφείλεται σε μια άμεση χαλαρωτική επίδραση στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, μειώνοντας έτσι τις ολικές περιφερικές αντιστάσεις. Λόγω του υψηλού συντελεστή δέσμευσης επί της κυτταρικής μεμβράνης, η λερκανιδιπίνη εμφανίζει παρατεταμένη αντιυπερτασική δράση και στερείται αρνητικής ινότροπης δράσης εξαιτίας της υψηλής αγγειακής εκλεκτικότητας.

Επειδή η αγγειοδιαστολή που προκαλεί η λερκανιδιπίνη επέρχεται βαθμιαία, σπάνια παρατηρήθηκε οξεία υπόταση με ανακλαστική ταχυκαρδία σε υπερτασικούς ασθενείς.

Όπως και στις 1,4 διυδροπυριδίνες που περιέχουν στο μόριό τους ένα ασύμμετρο άτομο C, η αντιυπερτασική δράση της λερκανιδιπίνης οφείλεται κυρίως στο (S)-εναντιομερές της.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Δεν έχουν παρατηρηθεί φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις κατά τη σύγχρονη χορήγηση εναλαπρίλης και λερκανιδιπίνης.

Φαρμακοκινητική της εναλαπρίλης

Απορρόφηση

Η από του στόματος χορηγούμενη εναλαπρίλη απορροφάται γρήγορα και οι μέγιστες συγκεντρώσεις της εναλαπρίλης στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός μίας ώρας. Με βάση την ανάκτηση στα ούρα, το ποσοστό απορρόφησης της εναλαπρίλης από την από του στόματος χορηγούμενη μηλεϊνική εναλαπρίλη είναι περίπου 60%. Η απορρόφηση της από του στόματος χορηγούμενης εναλαπρίλης δεν επηρεάζεται από την παρουσία τροφής στο γαστρεντερικό σωλήνα.

Κατανομή

Μετά την απορρόφηση, η από του στόματος χορηγούμενη εναλαπρίλη υδρολύεται γρήγορα και εκτεταμένα στην εναλαπριλάτη, έναν ισχυρό αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της εναλαπριλάτης στο πλάσμα εμφανίζονται 3 έως 4 ώρες μετά τη χορήγηση μηλεϊνικής εναλαπρίλης από του στόματος. Ο αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής των συγκεντρώσεων εναλαπριλάτης μετά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων εναλαπρίλης χορηγούμενης από του στόματος είναι 11 ώρες. Σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, σταθερές συγκεντρώσεις εναλαπρίλης στο πλάσμα επιτεύχθηκαν μετά από 4 ημέρες θεραπείας.

Καθ' όλο το εύρος των συγκεντρώσεων που είναι θεραπευτικές, ο βαθμός δέσμευσης της εναλαπρίλης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος δεν υπερβαίνει το 60%.

Βιομετατροπή

Εκτός της μετατροπής σε εναλαπριλάτη, δεν υπάρχουν ενδείξεις σημαντικού μεταβολισμού της εναλαπρίλης.

Απομάκρυνση

Η απομάκρυνση της εναλαπρίλης είναι κυρίως νεφρική. Τα κύρια συστατικά στα ούρα είναι η εναλαπριλάτη, που αποτελεί περίπου το 40% της δόσης και η αμετάβλητη εναλαπρίλη (περίπου 20%).

Νεφρική ανεπάρκεια

Η έκθεση στην εναλαπρίλη και εναλαπριλάτη είναι αυξημένη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 40-60 ml/min), η AUC σε σταθεροποιημένη κατάσταση της εναλαπριλάτης ήταν περίπου διπλάσια από ότι σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία μετά από χορήγηση 5 mg εφάπαξ ημερησίως. Σε σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης \leq 30 ml/min), η AUC σχεδόν οκταπλασιάστηκε. Ο αποτελεσματικός χρόνος ημιζωής της εναλαπριλάτης μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων μηλεϊνικής εναλαπριλάτης παρατάθηκε σε αυτό το στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας και ο χρόνος έως τη σταθεροποιημένη κατάσταση καθυστερεί (βλ. παράγραφο 4.2).

Η εναλαπριλάτη μπορεί να απομακρυνθεί από την γενική κυκλοφορία με αιμοκάθαρση. Ο ρυθμός κάθαρσης είναι 62 mg/ml.

Γαλουχία

Μετά από μία εφάπαξ από του στόματος δόση των 20 mg σε πέντε γυναίκες μετά τον τοκετό, η μέση μέγιστη τιμή των επιπέδων εναλαπρίλης στο γάλα ήταν 1,7 μ g/L (εύρος 0,54 έως 5,9 μ g/L) εντός 4 έως 6 ωρών μετά τη δόση. Η μέση μέγιστη τιμή των επιπέδων της εναλαπριλάτης ήταν 1,7 μ g/L (εύρος 1,2 έως 2,3 μ g/L). Οι μέγιστες τιμές εμφανίστηκαν σε διαφορετικές χρονικές στιγμές κατά τη διάρκεια του 24ώρου. Χρησιμοποιώντας τα δεδομένα των μέγιστων τιμών των επιπέδων στο γάλα, η εκτιμώμενη μέγιστη πρόσληψη ενός βρέφους που τρέφεται αποκλειστικά με θηλασμό θα ήταν

περίπου 0,16 % της προσαρμοσμένης στο βάρος της μητέρας δοσολογίας. Μια γυναίκα η οποία ελάμβανε καθημερινά 10 mg από του στόματος χορηγούμενη εναλαπρίλη για 11 μήνες είχε μέγιστη τιμή επιπέδων εναλαπρίλης στο γάλα 2 μg/L 4 ώρες μετά τη δόση και μέγιστη τιμή επιπέδων εναλαπρίλης 0,75 μg/L περίπου 9 ώρες μετά τη δόση. Η συνολική ποσότητα εναλαπρίλης και εναλαπρίλης η οποία μετρήθηκε στο γάλα κατά τη διάρκεια του 24ώρου ήταν 1,44 μg/L και 0,63 μg/L, αντίστοιχα. Τα επίπεδα της εναλαπρίλης στο γάλα δεν ήταν ανιχνεύσιμα (< 0,2 μg/L) 4 ώρες μετά από μία εφάπαξ δόση εναλαπρίλης 5 mg σε μία μητέρα και 10 mg σε δύο μητέρες. Τα επίπεδα της εναλαπρίλης δεν προσδιορίστηκαν.

Φαρμακοκινητική της λερκανιδιπίνης

Απορρόφηση

Η λερκανιδιπίνη απορροφάται πλήρως μετά την από του στόματος χορήγηση και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται περίπου σε 1,5 με 3 ώρες.

Τα δύο εναντιομερή της λερκανιδιπίνης έχουν παρόμοιο φαρμακοκινητικό προφίλ: ο χρόνος επίτευξης της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα είναι ο ίδιος, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα και η AUC είναι, κατά μέσο όρο 1,2 φορές υψηλότερες για το (S)-εναντιομερές. Οι ημιπερίοδοι απέκκρισης των δύο εναντιομερών είναι ουσιαστικά οι ίδιοι. Σε συνθήκες "in vivo" δεν παρατηρήθηκε μετατροπή του ενός εναντιομερούς στο άλλο.

Εξαιτίας του υψηλού μεταβολισμού πρώτης δόδου, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορηγούμενης λερκανιδιπίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο μαζί με τροφή είναι περίπου 10%, αν και μειώνεται στο 1/3 όταν χορηγείται σε υγιείς εθελοντές σε συνθήκες νηστείας.

Η διαθεσιμότητα της λερκανιδιπίνης μετά την από του στόματος χορήγηση αυξάνεται κατά 4 φορές όταν λαμβάνεται έως και 2 ώρες μετά από ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Επομένως, το φάρμακο πρέπει να λαμβάνεται πριν από τα γεύματα.

Κατανομή

Η κατανομή από το πλάσμα στους ιστούς και τα όργανα είναι γρήγορη και εκτεταμένη.

Ο βαθμός δέσμευσης της λερκανιδιπίνης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος υπερβαίνει το 98%. Επειδή τα επίπεδα των πρωτεϊνών στο πλάσμα είναι μειωμένα στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, το ελεύθερο κλάσμα του φαρμάκου μπορεί να αυξηθεί.

Βιομετατροπή

Η λερκανιδιπίνη υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό από το CYP 3A4. Το μητρικό φάρμακο δεν βρέθηκε στα ούρα ή στα κόπρανα. Μετατρέπεται κυρίως σε αδρανείς μεταβολίτες και το 50% περίπου της δόσης απεκκρίνεται με τα ούρα.

"In vitro" πειράματα με μικροσωμάτια ανθρώπινων ηπατικών κυττάρων έδειξαν ότι η λερκανιδιπίνη παρουσιάζει κάποιο βαθμό αναστολής του CYP3A4 και CYP2D6, σε συγκεντρώσεις 160 και 40 φορές, αντίστοιχα, υψηλότερες από τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα που επιτυγχάνονται μετά από δόση των 20 mg.

Επιπρόσθετα, μελέτες αλληλεπίδρασης στον άνθρωπο έδειξαν ότι η λερκανιδιπίνη δεν μεταβάλλει τα επίπεδα στο πλάσμα της μιδαζολάμης, τυπικού υποστρώματος του CYP3A4, ή της μετοπρολόλης, τυπικού υποστρώματος του CYP2D6. Επομένως, δεν αναμένεται αναστολή της βιομετατροπής των φαρμάκων που μεταβολίζονται από το CYP3A4 και CYP2D6, εξαιτίας του LERCADIP σε θεραπευτικές δόσεις.

Απομάκρυνση

Ουσιαστικά η απομάκρυνση γίνεται με βιομετατροπή.

Η μέση τελική ημιπερίοδος ζωής έχει υπολογισθεί σε 8–10 ώρες και η θεραπευτική δράση διαρκεί 24 ώρες, λόγω της υψηλής δέσμευσης από τα λιπίδια της μεμβράνης. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση μετά από επανειλημμένη χορήγηση.

Γραμμικότητα/Μη-γραμμικότητα

Τα επίπεδα της λερκανιδιπίνης στο πλάσμα μετά από την από του στόματος χορήγηση της λερκανιδιπίνης δεν είναι ευθέως ανάλογα με τη δοσολογία (μη γραμμική κινητική). Μετά τη χορήγηση 10, 20 ή 40 mg, η αναλογία των μέγιστων συγκεντρώσεων που παρατηρήθηκαν στο πλάσμα ήταν 1:3:8, και ο λόγος των περιοχών κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα σε συνάρτηση προς το χρόνο ήταν 1:4:18, υποδεικνύοντας βαθμιαίο κορεσμό του μεταβολισμού πρώτης διόδου. Αναλόγως, η διαθεσιμότητα αυξάνεται με την αύξηση της δοσολογίας.

Πρόσθετες πληροφορίες για ειδικές ομάδες πληθυσμού

Έχει δείχθει ότι η φαρμακοκινητική συμπεριφορά της λερκανιδιπίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ήταν η ίδια με εκείνη που παρατηρήθηκε στο γενικό δείγμα ασθενών. Στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοκάθαρση, τα επίπεδα του φαρμάκου ήταν υψηλότερα (περίπου 70%). Σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα της λερκανιδιπίνης πιθανόν να αυξάνεται, αφού το φάρμακο κανονικά υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό στο ήπαρ.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Συνδυασμός εναλαπρίλης : λερκανιδιπίνης

Η ενδεχόμενη τοξικότητα του σταθερού συνδυασμού εναλαπρίλης και λερκανιδιπίνης μελετήθηκε σε επίμυες μετά την από του στόματος χορήγηση για διάστημα έως και 3 μήνες και σε δύο δοκιμασίες γενοτοξικότητας. Ο συνδυασμός δεν μετέβαλλε το τοξικολογικό προφίλ των δύο μεμονωμένων συστατικών.

Τα παρακάτω δεδομένα υπάρχουν για τα δύο μεμονωμένα συστατικά, την εναλαπρίλη και την λερκανιδιπίνη.

Εναλαπρίλη

Τα προ-κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας υποδεικνύουν ότι η εναλαπρίλη δεν έχει επίδραση στην γονιμότητα και στην αναπαραγωγική τοξικότητα σε επίμυες, και δεν είναι τερατογόνος. Σε μια μελέτη στην οποία οι θηλυκοί επίμυες έλαβαν δόσεις προ του ζευγαρώματος και κατά τη διάρκεια της κύησης, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα θανάτων των νεογνών επίμυων κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

Η ουσία έχει αποδειχθεί ότι διαπερνά τον πλακούντα και εκκρίνεται στο γάλα. Οι αναστολές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, ως κατηγορία, έχει παρατηρηθεί ότι επάγουν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τα τελευταία στάδια της ανάπτυξης του εμβρύου, που επιφέρουν εμβρυικούς θανάτους και εκ γενετής επιδράσεις, που επηρεάζουν ιδιαίτερα την ανάπτυξη του κρανίου.

Έχουν επίσης αναφερθεί εμβρυοτοξικότητα, καθυστερημένη ενδομήτρια ανάπτυξη και παραμονή ανοικτού αρτηριακού πόρου. Αυτές οι ανωμαλίες στην ανάπτυξη πιστεύεται ότι σχετίζονται μερικώς με την άμεση δράση των αναστολέων ΜΕΑ στο σύστημα ρενίνης αγγειοτασίνης του εμβρύου και μερικώς με την ισχαιμία που προκύπτει από την υπόταση της μητέρας και από τη μείωση της αιματικής ροής στο έμβρυο δια του πλακούντα και στη μεταφορά οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών στο έμβρυο.

Λερκανιδιπίνη

Οι επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μακροχρόνιες μελέτες σε επίμυες και σκύλους, σχετίζονταν άμεσα ή έμμεσα με τις γνωστές επιδράσεις υψηλών δόσεων ανταγωνιστών ασβεστίου, αντανακλώντας κυρίως υπερβολική φαρμακοδυναμική δράση.

Η λερκανιδιπίνη δεν παρουσίασε γονιδοτοξικότητα ή ενδείξεις κινδύνου καρκινογένεσης.

Η γονιμότητα και η γενική αναπαραγωγική λειτουργία στους επίμυες δεν επηρεάστηκε από τη

θεραπεία με λερκανιδιπίνη, ωστόσο σε υψηλές δόσεις προκάλεσε προβλήματα σε επίμυες πριν και μετά την εμφύτευση του ωαρίου στη μήτρα καθώς και αργή ανάπτυξη του εμβρύου. Δεν υπήρξαν ενδείξεις τερατογόνου επίδρασης σε επίμυες και κουνέλια, όμως άλλες διυδροπυριδίνες έχει αποδειχθεί ότι είναι τερατογόνες σε πειραματόζωα. Όταν η λερκανιδιπίνη χορηγήθηκε σε υψηλές δόσεις κατά τη διάρκεια του τοκετού (12 mg ανά κιλό σωματικού βάρους ημερησίως), προκάλεσε δυστοκία.

Η κατανομή της λερκανιδιπίνης και/ή των μεταβολιτών της στα κυοφορούντα ζώα και η απέκκρισή τους στο μητρικό γάλα δεν έχουν ερευνηθεί.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Lactose monohydrate

Microcrystalline cellulose

Sodium starch glycolate

Povidone

Sodium hydrogen carbonate

Magnesium stearate

Επικάλυψη:

Hypromellose

Titanium dioxide (E171)

Talc

Macrogol 6000

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία. Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Blister από πολυαμίδιο-αλουμίνιου- πολυβινυλοχλωρίδιο.

Συσκευασία των 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98 και 100 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Recordati Hellas Pharmaceuticals AE
Ζωοδόχου Πηγής 7,
152 31 Χαλάνδρι
Τηλέφωνο: 210 6773822
Fax: 210 6773874

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

63119/2-10-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

2-10-2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ