

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lercaril 20 mg/20 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține maleat de enalapril 20 mg (echivalent cu enalapril 15,29 mg) și clorhidrat de lercanidipină 20 mg (echivalent cu lercanidipină 18,88 mg).

Excipienți cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 204 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate biconvexe, rotunde, de culoare portocalie, cu diametrul de 12 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la pacienții adulți a căror tensiune arterială este controlată în mod adecvat cu asocierea enalapril 20 mg - lercanidipină 20 mg, substanțele active fiind administrate sub formă de comprimate separate.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de un comprimat, o dată pe zi, cu cel puțin 15 minute înainte de masă.

Pacienți vârstnici

Doza trebuie stabilită ținând cont de funcția renală a pacientului (vezi „Utilizare în insuficiența renală”).

Pacienți cu insuficiență renală

Lercaril 20 mg/20 mg este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă (vezi pct. 4.3 și 4.4). Este necesară precauție, mai ales la inițierea tratamentului, la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

Pacienți cu insuficiența hepatică:

Lercaril 20 mg/20 mg este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Este necesară precauție, mai ales la inițierea tratamentului, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Copii și adolescenți:

Nu există experiență clinică cu privire la utilizarea Lercaril 20 mg/20 mg la copii și adolescenți în indicația de hipertensiune arterială.

Mod de administrare

Trebuie luate măsuri de precauție înainte de manipularea sau administrarea medicamentului.

De preferat, medicamentul trebuie administrat dimineața, cu cel puțin 15 minute înainte de micul dejun.

Acest medicament nu trebuie administrat cu suc de grapefruit (vezi pct. 4.3 și 4.5).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la oricare inhibitor al ECA, blocant al canalelor de calciu de tip dihidropiridinic sau la oricare dintre excipienții prezentați la punctul 6.1
- Antecedente de angioedem determinat de un tratament anterior cu un inhibitor ECA
- Angioedem ereditar sau idiopatic
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Obstrucție a tractului de ejecție de la nivelul ventriculului stâng, incluzând stenoza aortică
- Insuficiență cardiacă congestivă netratată
- Angină pectorală instabilă sau infarct miocardic recent (în luna anterioară)
- Insuficiență hepatică severă
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), incluzând pacienți care efectuează ședințe de hemodializă
- Administrare concomitentă cu:
 - inhibitori puternici ai CYP3A4 (vezi pct. 4.5)
 - ciclosporină (vezi pct. 4.5)
 - grapefruit sau suc de grapefruit (vezi pct. 4.5)
- Administrare concomitentă cu sacubitril/valsartan. Terapia cu enalapril nu trebuie inițiată mai devreme de 36 ore după administrarea ultimei doze de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.4 și 4.5)

Administrarea concomitentă cu medicamente care conțin aliskiren la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipotensiune arterială simptomatică

Hipotensiunea arterială simptomatică se observă rareori la pacienții cu hipertensiune arterială fără complicații. La pacienții hipertensivi tratați cu enalapril, este mai probabil ca hipotensiunea arterială simptomatică să apară dacă pacientul are depleție volemică, de exemplu prin tratament diuretic, dietă cu restricție de sodiu, dializă, diaree sau vărsături (vezi pct. 4.5). La pacienții cu insuficiență cardiacă, cu sau fără insuficiență renală asociată, a fost observată hipotensiunea arterială simptomatică. Este mai probabil ca aceasta să apară la pacienții cu insuficiență cardiacă mai severă, ceea ce se reflectă în utilizarea unor doze mai mari de diuretice de ansă, hiponatriemie sau insuficiență renală funcțională. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală, iar pacienții trebuie urmăriți îndeaproape, ori de câte ori doza de enalapril și/sau diuretic este modificată. Măsuri similare se pot aplica pacienților cu boală cardiacă ischemică sau boală cerebrală vasculară, la care o scădere excesivă a tensiunii arteriale poate determina infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în decubit dorsal și, dacă este necesar, trebuie să i se administreze o perfuzie intravenoasă cu soluție salină izotonă. Un răspuns hipotensiv tranzitoriu nu reprezintă o contraindicație pentru administrarea dozelor ulterioare, care pot fi administrate, de regulă, fără dificultate, odată ce tensiunea arterială a fost mărită prin expansiune volemică.

La unii pacienți cu insuficiență cardiacă, a căror tensiune arterială este normală sau scăzută, în timpul tratamentului cu enalapril, poate să apară o scădere suplimentară a tensiunii arteriale sistemice. Acest efect este anticipat și, de regulă, nu reprezintă un motiv de întrerupere a tratamentului. Dacă

hipotensiunea arterială devine simptomatică, poate fi necesară reducerea dozei de diuretic și/sau enalapril și/sau întreruperea administrării acestuia/acestora.

Sindrom de sinus bolnav

Lercanidipina trebuie administrată cu prudență la pacienții cu sindrom de sinus bolnav (fără stimulator cardiac).

Insuficiență ventriculară stângă

Cu toate că studiile controlate cu privire la hemodinamică nu au arătat nicio afectare a funcției ventriculare, este necesară precauție la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă.

Boală cardiacă ischemică

S-a sugerat că administrarea unor dihidropiridine cu acțiune de scurtă durată la pacienții cu boală cardiacă ischemică poate fi asociată cu un risc cardiovascular crescut. Cu toate că lercanidipina are acțiune de lungă durată, se recomandă prudență la acești pacienți.

În cazuri rare, unele dihidropiridine pot determina durere precordială sau angină pectorală. Foarte rar, pacienții cu angină pectorală preexistentă pot prezenta astfel de crize cu o frecvență, durată sau severitate crescută. Se pot observa cazuri izolate de infarct miocardic (vezi pct. 4.8).

Utilizare în insuficiența renală

Este necesară precauție în special la inițierea tratamentului cu enalapril la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Monitorizarea de rutină a potasemiei și a creatininemiei, în timpul tratamentului cu enalapril, constituie parte a asistenței medicale normale pentru acești pacienți.

Au fost raportate cazuri de insuficiență renală, asociată cu utilizarea de enalapril, mai ales la pacienții cu insuficiență cardiacă severă sau cu boală renală preexistentă, incluzând stenoză a arterei renale.

Dacă este diagnosticată prompt și tratată corespunzător, insuficiența renală apărută în timpul tratamentului cu enalapril este, de regulă, reversibilă.

La unii pacienți hipertensivi, fără boli renale preexistente diagnosticate, asocierea de enalapril și diuretic poate determina o creștere a concentrațiilor plasmatiche ale ureei și creatininei. Poate fi necesară reducerea dozei de enalapril și/sau întreruperea administrării diureticului. În astfel de cazuri, trebuie luată în considerare posibilitatea existenței unei stenoze a arterei renale preexistente (vezi pct. 4.4, Hipertensiune renovasculară).

Hipertensiune arterială renovasculară

La pacienții cu stenoză bilaterală a arterei renale sau cu stenoză a arterei renale pe rinichi funcțional unic, în timpul tratamentului cu un inhibitor ECA, există un risc crescut de apariție a hipotensiunii arteriale sau a insuficienței renale. Disfuncția renală poate să se manifeste doar cu modificări moderate ale valorilor creatininemiei. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală strictă, cu doze mici și cu o stabilire atentă a dozelor iar funcția renală trebuie monitorizată.

Transplant renal

Nu există experiență privind utilizarea de lercanidipină sau enalapril la pacienții la care s-a efectuat recent un transplant renal. În consecință, tratamentul cu Lercaril nu este recomandat la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Efectul antihipertensiv al lercanidipinei poate fi potențat la pacienții cu disfuncție hepatică.

În timpul tratamentului cu inhibitori ai ECA, a fost observat, rareori, un sindrom care debutează cu icter colestatic sau hepatită și evoluează până la necroză hepatică fulminantă, uneori letală.

Mecanismul acestui sindrom nu este clar. La pacienții la care apare icter sau prezintă o creștere marcată a valorilor serice ale enzimelor hepatice în timpul administrării de inhibitori ECA, tratamentul cu inhibitor ECA trebuie întrerupt și instituit tratament adecvat.

Dializă peritoneală

Lercanidipina a fost asociată cu apariția unui efluent peritoneal tulbure la pacienții care efectuează dializă peritoneală. Turbiditatea este determinată de creșterea concentrației trigliceridelor în efluentul peritoneal. În timp ce mecanismul nu este cunoscut, turbiditatea tinde să se rezolve curând după întreruperea administrării de lercanidipină. Este importantă cunoașterea acestui tip de asociere,

deoarece efluentul peritoneal tulbure poate fi interpretat greșit ca peritonită infecțioasă, cu consecințe cum sunt spitalizare nejustificată și utilizare empirică de antibiotice.

Neutropenie/agranulocitoză

Neutropenia/agranulocitoza, trombocitopenia și anemia au fost raportate la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA. Neutropenia este rară la pacienții cu funcție renală normală și fără factori de risc predispozanți. Enalaprilul trebuie utilizat cu prudență maximă la pacienții cu boală vasculară de colagen, la cei care urmează tratament cu imunosupresoare, alopurinol, procainamidă sau dacă sunt prezenți mai mulți dintre acești factori de risc, mai ales în prezența unei insuficiențe renale preexistente. La unii dintre acești pacienți au apărut infecții severe, care în câteva cazuri nu au răspuns la tratamentul antibiotic intensiv. Dacă se utilizează enalapril la acești pacienți, se recomandă monitorizarea periodică a numărului de leucocite, iar pacienții trebuie instruiți să raporteze medicului orice semn de infecție.

Hipersensibilitate/angioedem

La pacienții tratați cu inhibitori ECA, incluzând enalapril, a fost raportat angioedem cu implicare a feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui. Acesta poate să apară în orice moment pe parcursul tratamentului. În astfel de cazuri, trebuie întreruptă imediat administrarea de enalapril iar pacientul trebuie monitorizat cu atenție, pentru asigurarea faptului că simptomele au dispărut complet, înainte de externarea din spital. Chiar și în cazurile în care edemul a implicat doar limba, fără deprimare respiratorie, pacienții pot necesita monitorizare prelungită având în vedere că tratamentul cu antihistaminice și corticosteroizi poate să nu fie suficient.

Foarte rar s-au raportat cazuri letale determinate de angioedemul care a implicat edem al laringelui și limbii. Dacă este afectată limba, glota sau laringele și există probabilitatea obstrucției respiratorii, în special dacă există antecedente de intervenții chirurgicale la nivelul aparatului respirator.

Când edemul implică limba, glota sau laringele și există probabilitatea obstrucției respiratorii trebuie instituit fără întârziere tratamentul adecvat, care poate include administrare subcutanată de soluție de adrenalină 1:1000 (0,3 ml până la 0,5ml) și/sau trebuie luate măsuri de asigurare a permeabilității căilor respiratorii.

La pacienții de rasă neagră, comparativ cu celelalte rase, în timpul tratamentului cu inhibitori ai ECA, a fost raportată o incidență mai mare a angioedemului.

Pacienții cu antecedente de angioedem, care nu a fost declanșat de terapia cu un inhibitor al ECA, pot prezenta un risc crescut de apariție a acestuia în timpul tratamentului cu un inhibitor al ECA (vezi pct. 4.3).

Administrarea de inhibitori ECA concomitent cu sacubitril/valsartan este contraindicată din cauza riscului crescut de angioedem. Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 ore după administrarea ultimei doze de enalapril. Terapia cu enalapril nu trebuie inițiată mai devreme de 36 ore după administrarea ultimei doze de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.5)

Administrarea de inhibitori ECA concomitent cu racecadotril, inhibitori mTOR (de exemplu sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptină poate duce la un risc crescut de angioedem (de exemplu edem al căilor respiratorii sau limbii, cu sau fără disfuncție respiratorie) (vezi pct. 4.5). Este necesară precauție la inițierea terapiei cu racecadotril, inhibitori mTOR (de exemplu sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptină la un pacient tratat deja cu inhibitori ECA.

Reacții anafilactoide în timpul desensibilizării cu venin de insecte

Rareori, la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, în timpul tratamentului de desensibilizare față de veninul insectelor au apărut reacții anafilactoide care au pus viața în pericol. Aceste reacții pot fi evitate prin întreruperea temporară a administrării inhibitorului ECA, înainte de fiecare desensibilizare.

Reacții anafilactoide în timpul LDL-aferezei

În cazuri rare, la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, în timpul LDL aferezei (LDL: lipoproteine de joasă densitate) cu dextran sulfat au apărut reacții anafilactoide, care au pus viața în pericol. Aceste reacții pot fi evitate prin întreruperea temporară a administrării inhibitorului ECA, înainte de fiecare procedură de afereză.

Hipoglicemie

La pacienții cu diabet zaharat tratați cu antidiabetice orale sau insulină, inițierea terapiei cu un inhibitor al ECA trebuie efectuată cu monitorizare strictă, pentru depistarea hipoglicemiei, în mod special în prima lună de tratament concomitent (vezi pct. 4.5).

Tuse

Tusea a fost raportată în asociere cu utilizarea de inhibitori ECA. De regulă, tusea este neproductivă, persistentă și dispare după întreruperea tratamentului. De asemenea, tusea indusă de un inhibitor ECA trebuie luată în considerare în cadrul diagnosticului diferențial al tusei.

Intervenție chirurgicală/anestezie

La pacienții la care s-a efectuat o intervenție chirurgicală majoră sau în cursul anesteziei cu medicamente care reduc tensiunea arterială, enalapril blochează formarea angiotensinei II, secundară eliberării compensatorii de renină. Dacă apare hipotensiune arterială și se consideră că este implicat acest mecanism, poate fi corectată prin expansiune volemică.

Hiperkaliemie

Inhibitorii ECA pot cauza hiperkaliemie, deoarece inhibă eliberarea de aldosteron. De regulă, acest efect nu este semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Totuși, la pacienții cu disfuncție renală și/sau la pacienții care utilizează suplimente cu potasiu (incluzând substituenți de sare care conțin potasiu), diuretice care economisesc potasiul, trimetoprim sau co-trimoxazol, cunoscut și ca trimetoprim/sulfametoxazol și, în mod special, antagoniști de aldosteron sau blocante ale receptorilor de angiotensină poate să apară hiperkaliemie. Diureticele care economisesc potasiul și blocantele receptorilor de angiotensină trebuie utilizate cu precauție la pacienții tratați cu inhibitori ECA iar potasemia și funcția renală trebuie monitorizate (vezi pct. 4.5).

Litiu

În general, administrarea concomitentă de litiu cu enalapril nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că utilizarea concomitentă de inhibitori ai ECA cu blocante ale receptorilor de angiotensină II (BRA) sau cu aliskiren crește riscul de hipotensiune arterială, hiperkaliemie și reducerea funcției renale (incluzând insuficiența renală acută).

Ca urmare, blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) prin administrarea concomitentă de inhibitor ECA cu un blocant al receptorilor de angiotensină II (BRA) sau cu aliskiren nu este recomandată (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia care implică dubla blocare este considerată absolut necesară, aceasta trebuie efectuată sub supraveghere medicală de specialitate iar pacienților trebuie să li se monitorizeze frecvent funcția renală, electrolitemia și tensiunea arterială.

La pacienții cu nefropatie diabetică, inhibitorii ECA nu trebuie administrați concomitent cu blocante ale receptorilor de angiotensină II (BRA).

Inductori ai CYP3A4

Inductorii CYP3A4, cum sunt anticonvulsivantele (de exemplu fenitoină, carbamazepină) și rifampicina, pot reduce concentrațiile plasmatiche ale lercanidipinei, astfel încât eficacitatea medicamentului poate fi mai mică decât era de așteptat (vezi pct. 4.5).

Diferențe etnice

Similar altor inhibitori ECA, enalaprilul pare să fie mai puțin eficace pentru scăderea tensiunii arteriale la pacienții de rasă neagră, comparativ cu celelalte rase, posibil datorită faptului că reninemia este, adesea, mai mică, la pacienții hipertensivi de rasă neagră.

Sarcină

Lercaril nu este recomandat în timpul sarcinii.

Tratamentul cu inhibitori ECA, cum este enalaprilul, nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu inhibitor ECA se consideră esențială, tratamentul pacienților care intenționează să rămână gravide trebuie schimbat cu tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizare în timpul sarcinii. În momentul în care este confirmată sarcina, tratamentul cu inhibitori ECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie inițiat un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

De asemenea, utilizarea de lercanidipină nu este recomandată în timpul sarcinii sau la femeile care pot fi gravide (vezi pct. 4.6).

Alăptare

Utilizarea de Lercaril nu este recomandată în timpul alăptării (vezi pct. 4.6).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea acestei combinații fixe nu a fost demonstrată la această grupă de vârstă.

Alcool etilic

Trebuie evitat consumul de alcool etilic, deoarece poate potența efectul medicamentelor antihipertensive cu efect vasodilatator (vezi pct. 4.5).

Lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze Lercaril.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul antihipertensiv al Lercaril poate fi potențat de alte medicamente cu efect de reducere a tensiunii arteriale, cum sunt diureticele, beta-blocantele, alfa-blocantele și alte substanțe.

În plus, s-au observat următoarele interacțiuni cu una sau cu cealaltă componentă a medicamentului combinat.

Maleat de enalapril

Medicamente care cresc riscul de angioedem

Administrarea de inhibitori ECA concomitent cu sacubitril/valsartan este contraindicată din cauza riscului crescut de angioedem (vezi pct. 4.3 and 4.4).

Administrarea de inhibitori ECA concomitent cu racecadotril, inhibitori mTOR (de exemplu sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptină poate duce la un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Studiile clinice au arătat că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) prin administrarea concomitentă a unui inhibitor ACE cu un antagonist al receptorilor pentru angiotensină II sau cu aliskiren este asociată cu o incidență crescută de evenimente adverse cum sunt hipotensiune arterială, sincopă, hiperkaliemie și reducere a funcției renale (incluzând insuficiență renală acută), comparativ cu utilizarea unui singur medicament care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1) .

Diuretice care economisesc potasiul, suplimente cu potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu

Deși potasemia rămâne de regulă în limite normale, hiperkalemia poate să apară la unii pacienți tratați cu enalapril. Diureticele care economisesc potasiul (de exemplu: spironolactonă, eplerenonă,

triamteren sau amilorid), suplimentele cu potasiu sau înlocuitorii de sare care conțin potasiu pot determina creșteri semnificative ale potasemiei. Sunt necesare măsuri de precauție atunci când enalapril este administrat concomitent cu substanțe care cresc potasemia, cum sunt trimetoprim și cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), deoarece se cunoaște că trimetoprimul acționează ca un diuretic care economisește potasiul, de tipul amiloridului. Ca urmare, administrarea concomitentă de enalapril cu medicamentele menționate mai sus nu este recomandată. Dacă administrarea concomitentă este indicată, trebuie luate măsuri de precauție și este necesară monitorizarea frecventă a potasemiei.

Ciclosporină

Hiperkalemia poate să apară în cazul administrării concomitente de inhibitori ECA cu ciclosporină. Se recomandă monitorizarea potasemiei.

Heparina

Hiperkalemia poate să apară în cazul administrării concomitente de inhibitori ECA heparina. Se recomandă monitorizarea potasemiei

Diuretice (diuretice tiazidice sau de ansă)

Tratamentul anterior cu doze mari de diuretice poate determina depleție volemică și un risc de hipotensiune arterială, la inițierea tratamentului cu enalapril (vezi pct. 4.4). Efectele hipotensive pot fi reduse prin întreruperea administrării diureticului, prin corectarea depleției volemice, prin administrarea de sare sau prin inițierea tratamentului cu o doză mică de enalapril.

Alte medicamente antihipertensive

Utilizarea concomitentă cu alte antihipertensive poate crește efectele hipotensive ale enalaprilului. Utilizarea concomitentă de nitroglicerină și alți nitrați sau alte vasodilatatoare poate reduce suplimentar tensiunea arterială.

Litiu

S-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice de litiu și efecte toxice, în timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ECA. În timpul administrării concomitente de inhibitori ECA cu diuretice tiazidice, pot crește concentrațiile plasmatice de litiu și, astfel, poate crește riscul de toxicitate al litiului. Administrarea concomitentă de enalapril cu litiu este, de aceea, nerecomandată, însă dacă această asociere este necesară, concentrațiile plasmatice de litiu trebuie monitorizate cu atenție (vezi pct. 4.4).

Antidepresive triciclice/ antipsihotice /anestezice/narcotice

Utilizarea concomitentă a anumitor medicamente anestezice, antidepresive triciclice și antipsihotice cu inhibitori ECA poate determina o reducere suplimentară a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4).

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) incluzând inhibitori selectivi de ciclooxigenază 2 (COX-2)

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), incluzând inhibitori selectivi de ciclooxigenază 2 (COX-2), pot reduce efectul diureticelor și al altor medicamente antihipertensive. Ca urmare, efectul antihipertensiv al antagoniștilor receptorilor de angiotensină II sau al inhibitorilor ECA poate fi atenuat de AINS, incluzând inhibitorii selectivi COX-2.

Administrarea concomitentă de AINS (incluzând inhibitori COX-2) cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II sau inhibitori ai ECA exercită un efect aditiv de creștere a potasemiei și poate rezulta o deteriorare a funcției renale. Aceste efecte sunt, de obicei, reversibile. Rar, poate să apară insuficiență renală acută, în special la pacienți cu funcție renală compromisă (cum sunt vârstnicii sau pacienții cu depleție volemică, incluzându-i pe cei tratați cu diuretice). Ca urmare, administrarea concomitentă trebuie efectuată cu prudență la pacienții cu funcție renală compromisă. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale în timpul tratamentului și periodic ulterior.

Aur

S-au raportat, rar, reacții nitritoide (simptomele includ eritem facial tranzitoriu, greață, vărsături și hipotensiune arterială) la pacienții care urmau concomitent tratament cu aur injectabil (aurotiomalat de sodiu) și un inhibitor ECA, incluzând enalapril.

Simpatomimetice

Simpatomimeticele pot reduce efectele antihipertensive ale inhibitorilor ECA.

Antidiabetice

Studiile epidemiologice au sugerat că administrarea concomitentă de inhibitori ECA cu medicamente antidiabetice (insulină, antidiabetice orale) poate determina apariția unui efect crescut de scădere a glicemiei, cu risc de hipoglicemie. Se pare că este mai probabil ca aceste cazuri să apară în primele săptămâni de tratament asociat și la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Alcool etilic

Consumul concomitent de alcool etilic în timpul administrării de inhibitori ECA crește efectul de reducere a tensiunii arteriale.

Acid acetilsalicilic și trombolitice și betablocante

Enalapril poate fi administrat în siguranță concomitent cu acid acetilsalicilic (în doze adecvate pentru profilaxia cardiovasculară), trombolitice și betablocante.

Lercanidipină

Administrare concomitentă contraindicată

Inhibitori ai CYP3A4

Având în vedere că lercanidipina este metabolizată prin intermediul enzimei CYP3A4, inhibitorii CYP3A4 administrați concomitent pot interacționa cu metabolizarea și eliminarea lercanidipinei. Un studiu de interacțiune cu ketoconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4, a arătat o creștere marcată a concentrațiilor plasmatice de lercanidipină (o creștere de 15 ori a ariei de sub curba concentrație în funcție de timp a medicamentului, ASC, și o creștere de 8 ori a C_{max} a eutomer-ului S-lercanidipină). Administrarea concomitentă de lercanidipină cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu: ketoconazol, itraconazol, ritonavir, eritromicină, troleandomicină, claritromicină) trebuie evitată (vezi pct. 4.3).

Ciclosporină

După administrarea concomitentă, s-au observat creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale ambelor medicamente – lercanidipină și ciclosporină. Un studiu efectuat la voluntari tineri sănătoși nu a arătat modificări ale concentrațiilor plasmatice de lercanidipină, în cazul în care ciclosporina a fost administrată la 3 ore de la administrarea lercanidipinei, însă ASC a ciclosporinei a crescut cu 27%. Cu toate acestea, administrarea concomitentă de lercanidipină și ciclosporină a determinat o creștere de 3 ori a concentrațiilor plasmatice de lercanidipină și o creștere cu 21% a ASC a ciclosporinei. Ciclosporina și lercanidipina nu trebuie utilizate concomitent (vezi pct. 4.3).

Grepfruit sau suc de grepfruit

Similar altor dihidropiridine, metabolizarea lercanidipinei poate fi inhibată de consumul de grepfruit sau suc de grepfruit, determinând o creștere a biodisponibilității sistemice a lercanidipinei și un efect hipotensiv crescut. Lercanidipina nu trebuie administrată cu grepfruit sau suc de grepfruit (vezi pct. 4.3).

Administrare concomitentă nerecomandată

Inductori ai CYP3A4

Administrarea concomitentă de lercanidipină cu inductori CYP3A4, cum sunt anticonvulsivantele (de exemplu: fenitoină, fenobarbital, carbamazepină) și rifampicina trebuie abordată cu precauție, deoarece efectul antihipertensiv al lercanidipinei se poate reduce. În consecință, tensiunea arterială trebuie monitorizată mai frecvent decât de obicei (vezi pct. 4.4).

Alcool etilic

Consumul de alcool etilic trebuie evitat, deoarece poate potența efectul medicamentelor atihipertensive cu efect vasodilatator (vezi pct. 4.4).

Administrare concomitentă care necesită precauție, incluzând ajustarea dozelor

Substraturi ale CYP3A4

Este necesară precauție la prescrierea concomitentă a lercanidipinei cu alte substraturi ale CYP3A4, cum sunt terfenadina, astemizolul, antiaritmicele din clasa III, de exemplu amiodaronă, chinidină, sotalol.

Midazolam

La voluntarii vârstnici, administrarea concomitentă pe cale orală de midazolam 20 mg a crescut absorbția lercanidipinei (cu aproximativ 40%) și a diminuat viteza de absorbție a midazolamului (t_{max} a fost prelungit de la 1,75 la 3 ore). Nu au apărut modificări ale concentrațiilor plasmatice de midazolam.

Metoprolol

Când lercanidipina a fost administrată concomitent cu metoprolol – un β -blocant care se elimină în principal prin ficat – biodisponibilitatea metoprololului a rămas nemodificată, în timp ce biodisponibilitatea lercanidipinei s-a redus cu 50%. Acest efect se poate datora reducerii fluxului sanguin hepatic, determinat de β -blocante și acest efect poate să apară și la alte medicamente din această clasă. În consecință, lercanidipina poate fi utilizată în siguranță concomitent cu blocantele receptorilor β -adrenergici, dar pot fi necesare ajustări ale dozelor.

Digoxină

Administrarea concomitentă a 20 mg lercanidipină la pacienții cu tratament de lungă durată cu β -metildigoxină nu a arătat nicio interacțiune farmacocinetică. Totuși, s-a observat o creștere medie a C_{max} a digoxinei cu 33%, în timp ce nici ASC și nici clearance-ul renal nu au fost afectate în mod semnificativ. Pacienții care utilizează concomitent digoxină trebuie monitorizați îndeaproape, pentru depistarea semnelor clinice de toxicitate la digoxină.

Administrare concomitentă cu alte medicamente

Fluoxetină

Un studiu de interacțiune cu fluoxetină (un inhibitor al CYP2D6 și CYP3A4), desfășurat la voluntari sănătoși cu vârsta de 65 ± 7 ani (medie \pm d.s.), nu a arătat nicio modificare cu semnificație clinică a farmacocineticii lercanidipinei.

Cimetidină

Administrarea concomitentă de cimetidină, 800 mg zilnic, nu determină apariția unor modificări semnificative ale concentrațiilor plasmatice de lercanidipină, însă este necesară prudență la doze mai mari, deoarece biodisponibilitatea lercanidipinei și efectul său hipotensiv pot fi crescute.

Simvastatină

Când o doză de 20 mg lercanidipină a fost administrată repetat concomitent cu 40 mg simvastatină, ASC a lercanidipinei nu s-a modificat semnificativ, în timp ce ASC a simvastatinei a crescut cu 56%, iar cea a principalului său metabolit activ, β -hidroxiacid, cu 28%. Nu este de așteptat faptul ca aceste modificări să aibă semnificație clinică. Nu este de așteptat nicio interacțiune, dacă lercanidipina este administrată dimineața, iar simvastatina seara, conform indicațiilor pentru astfel de medicamente.

Warfarină

Administrarea concomitentă a 20 mg lercanidipină, la voluntari sănătoși, în condiții de repaus alimentar, nu a modificat farmacocinetica warfarinei.

Diuretice și inhibitori ECA

Lercanidipina poate fi administrată în siguranță concomitent cu diuretice și inhibitori ECA.

Alte medicamente care influențează tensiunea arterială

Similar tuturor terapiilor antihipertensive, se poate observa un efect hipotensiv crescut atunci când lercanidipina este administrată concomitent cu alte medicamente care influențează tensiunea arterială, cum sunt alfa-blocantele utilizate pentru tratamentul simptomelor urinare, antidepresivele triciclice, neurolepticele. În mod contrar, poate fi observată o reducere a efectului hipotensiv, în cazul utilizării concomitente cu corticosteroizi.

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate doar la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Pentru enalapril

Utilizarea inhibitorilor ECA (enalapril) nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea inhibitorilor ECA (enalapril) este contraindicată în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenitate, după expunerea la inhibitori ECA, în timpul primului trimestru de sarcină, nu au fost concludente; cu toate acestea, nu poate fi exclusă o creștere mică a riscului. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu inhibitor ECA se consideră esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie să treacă la tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizare în timpul sarcinii. În momentul în care este confirmată sarcina, tratamentul cu inhibitori ECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie inițiat un tratament alternativ.

Se cunoaște că expunerea la tratamentul cu inhibitori ECA, în timpul celui de al doilea și celui de al treilea trimestru, induce toxicitate fetală (reducerea funcției renale, oligohidroamnios, întârzierea osificării craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3). A fost raportat oligohidroamnios, determinat probabil de reducerea funcției renale a fătului, care poate avea ca rezultat contracturi ale membrilor, deformări craniofaciale și modificări hipoplazice la nivel pulmonar. Dacă expunerea la un inhibitor ECA a avut loc din timpul celui de al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului. Sugarii ai căror mame au utilizat inhibitori ECA trebuie supravegheați îndeaproape pentru depistarea hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Pentru lercanidipină

Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea de lercanidipină la gravide. La animale, studiile efectuate cu lercanidipină nu au arătat efecte teratogene (vezi pct. 5.3), însă acestea au fost observate la alți compuși dihidropiridinici.

Nu este recomandată utilizarea de lercanidipină în timpul sarcinii sau la femeile care intenționează să rămână gravide care nu utilizează metode de contracepție eficace (vezi pct. 4.4).

Pentru enalapril și lercanidipină în asociere

Nu sunt disponibile date sau acestea sunt limitate cu privire la utilizarea asocierii maleat de enalapril /lercanidipină la gravide. Studiile la animale cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere nu sunt suficiente (vezi pct. 5.3).

Lercaril nu trebuie utilizat în al doilea și al treilea trimestru de sarcină. Lercaril nu este recomandat în primul trimestru de sarcină și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode de contracepție eficace.

Alăptare

Pentru enalapril

Datele farmacocinetice limitate demonstrează prezența unor concentrații foarte scăzute în laptele matern (vezi pct. 5.2). Cu toate că aceste concentrații par să fie irelevante din punct de vedere clinic, utilizarea de enalapril în timpul alăptării nu este recomandată pentru copiii născuți prematur și în primele câteva săptămâni după naștere, datorită riscului ipotetic de efecte cardiovasculare și renale și deoarece

experiența clinică nu este suficientă. În cazul unui sugar de vârstă mai mare, utilizarea de enalapril la o femeie care alăptează poate fi luată în considerare dacă acest tratament este necesar pentru mamă, iar copilul este ținut sub observație pentru depistarea oricărei reacții adverse.

Pentru lercanidipină

Nu se cunoaște dacă lercanidipina se excretă în laptele matern. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născut/sugar. Lercanidipina nu trebuie utilizată în timpul alăptării.

Pentru enalapril și lercanidipină în asociere

În consecință, Lercaril nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice pentru lercanidipină. La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu, la nivelul capului spermatozoizilor s-au raportat modificări biochimice reversibile, care pot afecta fecundarea. În cazurile în care fertilizarea *in vitro* repetată nu a reușit și în care nu poate fi găsită nicio altă explicație, trebuie luată în considerare posibilitatea ca tratamentul cu blocante ale canalelor de calciu să reprezinte cauza.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lercaril are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, trebuie luate măsuri de precauție, deoarece pot să apară amețeli, astenie, oboseală și, rareori, somnolență (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Sumar al profilului de siguranță

Siguranța Lercaril a fost evaluată în cinci studii controlate dublu-orb și în două studii deschise în faza de extensie. În total, 1141 pacienți au fost tratați cu Lercaril în doze de 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg și 20 mg/20 mg. Reacțiile adverse în cazul utilizării terapiei cu asocierea enalapril/lercanidipină au fost similare cu cele observate deja în cazul utilizării în monoterapie a celor două componente. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în cursul tratamentului cu Lercaril au fost tusea (4,03%), amețelile (1,67%) și cefaleea (1,67%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În tabelul de mai jos, reacțiile adverse raportate în studiile clinice efectuate cu Lercaril în doze de 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg și 20 mg/20 mg și pentru care a fost stabilită o relație cauzală sunt prezentate în funcție de clasificarea Medra pe aparate, sisteme și organe, precum și în funcție de frecvență: foarte frecvente (> 1/10), frecvente ($\geq 1/100$ și < 1/10), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și < 1/100), rare ($\geq 1/10000$ și < 1/1000), foarte rare (< 1/10000), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice	
Mai puțin frecvente:	Trombocitopenie
Rare	Scădere a valorii hemoglobinei
Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare:	Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	
Mai puțin frecvente	Hiperkaliemie
Tulburări psihice	
Mai puțin frecvente:	Anxietate
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente:	Amețeli, cefalee
Mai puțin frecvente:	Amețeli la schimbarea posturii

Tulburări de auz și vestibulare	
Mai puțin frecvente:	Vertij
Rare:	Tinitus
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente:	Tahicardie, palpitații
Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente:	Eritem facial tranzitoriu, hipotensiune arterială
Rare:	Colaps circulator
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente:	tuse
Rare:	Senzație de gât uscat, durere orofaringiană
Tulburări gastro-intestinale	
Mai puțin frecvente:	Durere abdominală, constipație, greață
Rare:	Dispepsie, edem al buzelor, modificări la nivelul limbii, diaree, xerostomie, gingivite
Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente	Creșteri ale valorilor serice ale ALT, creșteri ale valorilor serice ale AST
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente:	Eritem
Rare:	Angioedem, edem facial, dermatite, erupție cutanată tranzitorie, urticarie
Tulburări musculoscheletale și ale țesutului conjunctiv	
Mai puțin frecvente:	Artralgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente	Polakiurie
Rare	Nicturie, poliurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Rare:	Disfuncție erectilă
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente:	Astenie, fatigabilitate, senzație de căldură, edem periferic

Reacțiile adverse apărute doar la un singur pacient au fost raportate cu frecvență rară.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Incidențele reacțiilor adverse selectate observate frecvent în cazul monoterapiilor cu enalapril și lercanidipină sunt prezentate în tabelul de mai jos, așa cum au fost raportate într-un studiu dublu-orb controlat, randomizat, factorial:

	Placebo (n=113)	E 20 mg (n=111)	L 20 mg (n=113)	E 20 mg /L 20 mg (n=116)
Persoane cu orice tip de reacții adverse	5,3%	10,8%	8,8%	8,6%
Tuse	1,8%	3,6%	-	1,7%
Amețeli	-	1,8%	-	0,9%
Cefalee	0,9%	0,9%	1,8%	0,9%
Edem periferic	0,9%	-	1,8%	-
Tahicardie	-	1,8%	3,5%	0,9%
Palpitații	-	0,9%	0,9%	-
Eritem facial tranzitoriu	-	-	1,8%	0,9%
Erupție cutanată tranzitorie	-	0,9%	0,9%	-
Fatigabilitate	-	-	-	0,9%

Informații suplimentare privind componentele individuale

Reacțiile adverse raportate la una dintre componentele individuale (enalapril sau lercanidipină) pot fi și reacții adverse la Lercaril, chiar dacă nu au fost observate în studiile clinice sau după punerea pe piață.

Enalapril administrat în monoterapie

Printre reacțiile adverse la medicament, raportate pentru enalapril, se numără:

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente: anemie (incluzând formele aplastică și hemolitică)

Rare: neutropenie, scădere a valorii hemoglobinei, scădere a valorii hematocritului, trombocitopenie, agranulocitoză, deprimare a măduvei osoase, pancitopenie, limfadenopatie, boli autoimune

Tulburări endocrine

Cu frecvență necunoscută: sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIHAD)

Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvente: hipoglicemie (vezi pct. 4.4)

Tulburări psihice:

Frecvente: depresie

Mai puțin frecvente: confuzie, nervozitate, insomnie

Rare: vise anormale, tulburări ale somnului

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: amețeli

Frecvente: cefalee, sincopă, disgeuzie

Mai puțin frecvente: somnolență, parestezie, vertij

Tulburări oculare

Foarte frecvente: vedere încețoșată

Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvente: tinitus

Tulburări cardiace:

Frecvente: durere toracică, tulburări de ritm, angină pectorală, tahicardie

Mai puțin frecvente: palpitații, infarct miocardic sau accident cerebral vascular *, posibil secundar hipotensiunii arteriale marcate, la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)

* În studiile clinice, ratele de incidență au fost comparabile între grupul de tratament și grupul la care s-a administrat placebo.

Tulburări vasculare:

Frecvente: hipotensiune arterială (incluzând hipotensiune arterială ortostatică)

Mai puțin frecvente: eritem facial tranzitoriu, hipotensiune arterială ortostatică

Rare: sindrom Raynaud

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte frecvente: tuse

Frecvente: dispnee

Mai puțin frecvente: rinoree, durere faringolaringiană și disfonie, bronhospasm/astm bronșic

Rare: infiltrat pulmonar, rinită, alveolită alergică/pneumonie eozinofilică

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: greață

Frecvente: diaree, durere abdominală

Mai puțin frecvente: ileus, pancreatită, vărsături, dispepsie, constipație, anorexie, disconfort la nivelul stomacului, xerostomie, ulcer gastro-duodenal

Rare: stomatită, stomatită aftoasă, glosită

Foarte rare: angioedem intestinal

Tulburări hepatobiliare

Rare: insuficiență hepatică, hepatită – de etiologie fie hepatocelulară fie colestatică, necroză hepatică, colestază (incluzând icter)

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: erupție cutanată tranzitorie, hipersensibilitate/angioedem: a fost raportat angioedem la nivelul feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui (vezi pct. 4.4)

Mai puțin frecvente: diaforeză, prurit, urticarie, alopecie

Rare: eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, dermatită exfoliativă, necroliză epidermică toxică, pemfigus, eritrodermie

S-a raportat un complex de simptome care poate include o parte dintre următoarele simptome sau chiar pe toate: febră, serozită, vasculită, mialgie/miozită, artralgie/artrită, rezultat pozitiv al testului pentru depistarea anticorpilor antinucleari (ANA), viteză de sedimentare a hematiilor crescută (VSH), eozinofilie și leucocitoză. Pot să apară erupție cutanată tranzitorie, fotosensibilitate sau alte manifestări dermatologice.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente: crampe musculare

Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: disfuncție renală, insuficiență renală, proteinurie

Rare: oligurie

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Mai puțin frecvente: impotență

Rare: ginecomastie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: astenie

Frecvente: oboseală

Mai puțin frecvente: stare generală de rău, febră

Investigații diagnostice

Frecvente: creștere a potasemiei, creștere a creatininemiei

Mai puțin frecvente: creștere a uremiei, scăderea natremiei

Rare: creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, creștere a bilirubinemiei.

Lercanidipină administrată în monoterapie

Reacțiile adverse la medicament, raportate cel mai frecvent în cadrul studiilor clinice controlate și în experiența după punerea pe piață au fost edem periferic, cefalee, amețeli, eritem facial tranzitoriu, tahicardie și palpitații.

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: hipersensibilitate

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: cefalee

Mai puțin frecvente: amețeli

Rare: somnolență, sincopă

Tulburări cardiace

Frecvente: tahicardie, palpitații
Rare: angină pectorală

Tulburări vasculare

Frecvente: eritem facial tranzitoriu
Foarte rare: hipotensiune arterială

Tulburări gastro-intestinale

Mai puțin frecvente: greață, dispepsie, durere în zona superioară a abdomenului
Rare: vărsături, diaree
Cu frecvență necunoscută: hipertrofie gingivală¹, efluent peritoneal tulbure¹

Tulburări hepatobiliare:

Cu frecvență necunoscută: valori crescute ale transaminazelor serice¹

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: erupție cutanată tranzitorie, prurit
Rare: urticarie
Cu frecvență necunoscută: angioedem

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente: mialgie

Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: poliurie
Rare: polakiurie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: edem periferic
Mai puțin frecvente: astenie, fatigabilitate
Rare: durere toracică

¹ reacții adverse provenite din raportările din vasta experiență de după punerea pe piață

Unele dihidropiridine pot determina, rar, durere precordială sau angină pectorală. Foarte rar, pacienții cu angină pectorală preexistentă pot prezenta astfel de crize cu o frecvență, durată sau severitate crescută. Pot să apară cazuri izolate de infarct miocardic.

Lercanidipina nu pare să aibă nicio reacție adversă asupra valorii glicemiei sau lipidemiei.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În experiența de după punerea pe piață, au fost raportate unele cazuri de supradozaj intenționat, care au necesitat spitalizare, fiind utilizată asocierea enalapril/lercanidipină în doze de 100 mg până la 1000 mg, pentru fiecare componentă în parte. Simptomele raportate (scădere a tensiunii arteriale sistolice, bradicardie, neliniște, somnolență și durere în flanc) pot fi determinate și de administrarea concomitentă a altor medicamente (de exemplu beta-blocante).

Simptome de supradozaj în cazul utilizării doar de enalapril, respectiv doar lercanidipină:

Cele mai proeminente semne de supradozaj raportate pentru enalapril sunt hipotensiune arterială marcată (cu debut în decurs de șase ore după ingestia comprimatelor), concomitent cu blocarea sistemului renină-angiotensină și stupor. Simptomele asociate cu supradozajul cu inhibitori ECA pot include șoc circulator, tulburări electrolitice, insuficiență renală, hiperventilație, tahicardie, palpitații, bradicardie, amețeli, anxietate și tuse. După ingestia unor doze de enalapril de 300 mg și 440 mg au fost raportate concentrații plasmatice de enalaprilat de 100 de ori, respectiv de până la de 200 ori mai mari decât cele atinse după administrarea dozelor recomandate.

Similar altor dihidropiridine, supradozajul cu lercanidipină determină vasodilatație periferică marcată, cu hipotensiune arterială marcată și tahicardie reflexă. Totuși, la doze foarte mari, selectivitatea periferică poate fi pierdută, având ca rezultat bradicardie și efect inotrop negativ. Reacțiile adverse cele mai frecvente în caz de supradozaj au fost hipotensiune arterială, amețeli, cefalee și palpitații.

Tratamentul supradozajului în cazul utilizării doar de enalapril, respectiv doar lercanidipină:

Tratamentul recomandat pentru supradozaj cu enalapril este perfuzia intravenoasă cu soluție salină izotonă. Dacă apare hipotensiunea arterială, pacienții trebuie așezați în decubit dorsal și cu membrele inferioare ridicate. Dacă este disponibil, poate fi luat în considerare tratamentul cu perfuzie cu angiotensină II și/sau administrarea intravenoasă de catecolamine. În cazul în care comprimatele au fost ingerate recent, trebuie luate măsuri de eliminare a maleatului de enalapril (de exemplu: vărsături, lavaj gastric, administrare de absorbante sau sulfat de sodiu). Enalaprilatul poate fi eliminat din circulație prin hemodializă (vezi pct. 4.4). Terapia cu stimulator cardiac este indicată în caz de bradicardie rezistentă la tratament. Funcțiile vitale, electroliții serici și creatininemia trebuie monitorizate permanent.

Pentru lercanidipină, hipotensiunea arterială severă necesită suport cardiovascular activ, incluzând monitorizarea funcțiilor cardiace și respiratorie, poziționarea pacientului în decubit dorsal cu picioarele ridicate și urmărirea volumului circulator și diurezei. Ținând cont de efectul farmacologic prelungit al lercanidipinei, este esențială monitorizarea statusului cardiovascular al pacientului timp de cel puțin 24 de ore. Deoarece medicamentul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice, dializa nu este eficace. Pacienții suspecți cu intoxicație moderată până la severă trebuie ținuti sub observație în secții de terapie intensivă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ECA și blocante ale canalelor de calciu: enalapril și lercanidipină, codul ATC: C09BB02

Lercaril este o combinație fixă dintre un inhibitor ECA (enalapril) și un blocant al canalelor de calciu (lercanidipină), două substanțe antihipertensive cu mecanisme de acțiune complementare în controlul tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune arterială esențială.

Enalapril

Maleatul de enalapril este sarea maleat a enalaprilului, un derivat din doi aminoacizi, L-alanină și L-prolină. Enzima de conversie a angiotensinei (ECA) este o peptidil-dipeptidază care catalizează conversia angiotensinei I la agentul vasoconstrictor, angiotensină II. După absorbție, enalaprilul este hidrolizat la enalaprilat, care inhibă ECA. Inhibarea ECA determină reducerea concentrațiilor plasmatice ale angiotensinei II, ceea ce duce la o activitate plasmatică crescută a reninei (datorită eliminării feedback-ului negativ al eliberării de renină) și o reducere a secreției de aldosteron.

Deoarece ECA este identic cu kininaza II, enalapril poate inhiba, de asemenea, degradarea bradikininei, o peptidă vasodilatatoare puternică. Cu toate acestea, nu este încă înțeles rolul acestui mecanism, în efectele terapeutice ale enalaprilului.

Chiar dacă mecanismul prin care enalapril reduce tensiunea arterială este atribuit în principal inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, enalaprilul are efect antihipertensiv chiar și la pacienții cu concentrații plasmatice scăzute de renină.

Administrarea de enalapril la pacienții hipertensivi reduce atât tensiunea arterială în decubit dorsal, cât și tensiunea arterială în ortostatism, fără o creștere semnificativă a frecvenței cardiace.

Hipotensiunea arterială posturală simptomatică este rară. La unii pacienți, este posibil să fie necesare câteva săptămâni de tratament, până este atins controlul optim al tensiunii arteriale. Întreruperea bruscă a administrării de enalapril nu este asociată cu o creștere rapidă a tensiunii arteriale.

Inhibarea eficace a activității ECA apare, în mod normal, la 2-4 ore de la administrarea orală a unei doze unice de enalapril. Debutul acțiunii antihipertensive s-a observat, de regulă, după o oră, cu o reducere maximă a tensiunii arteriale la 4 până la 6 ore de la administrare. Durata de acțiune este dependentă de doză, însă la dozele recomandate, s-a observat că efectele antihipertensive și hemodinamice persistă timp de cel puțin 24 ore.

Studiile hemodinamice realizate la pacienți cu hipertensiune arterială esențială au arătat că reducerea tensiunii arteriale a fost asociată cu o scădere a rezistenței arteriale periferice și cu o creștere a minut-volumului cardiac; frecvența cardiacă s-a modificat puțin sau deloc. După administrarea de enalapril, fluxul sanguin renal a crescut, în timp ce rata de filtrare glomerulară a rămas nemodificată. Nu au existat semne de retenție de sodiu sau de apă. Cu toate acestea, la pacienții cu rata de filtrare glomerulară mică, anterior inițierii tratamentului, aceasta, de regulă, a crescut.

În cadrul studiilor clinice de scurtă durată, efectuate la pacienții cu diabet zaharat și la pacienții fără diabet zaharat dar cu boală renală, după administrarea orală de enalapril, s-au observat scăderi ale albuminuriei și ale eliminării renale de IgG și proteine totale.

Doă studii clinice ample, randomizate, controlate, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) au evaluat utilizarea concomitentă de inhibitor al ECA cu un blocant al receptorilor pentru angiotensină II.

ONTARGET a fost un studiu efectuat la pacienți cu antecedente de boli cardiovasculare sau cerebrovasculare sau cu diabet zaharat cu leziuni de organe evidențiate. VA NEPHRON-D a fost un studiu efectuat la pacienți cu diabet zaharat și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au demonstrat efecte benefice semnificative asupra evenimentelor de cauză renală și/sau cardiovasculară și mortalității, în același timp observându-se un risc crescut de hiperkaliemie, leziuni renale acute și/sau hipertensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind similaritatea proprietăților farmacodinamice, aceste rezultate sunt relevante și pentru alți inhibitori ai ECA și alte blocante ale receptorilor pentru angiotensină II.

Ca urmare, la pacienții cu nefropatie diabetică, inhibitorii ECA nu trebuie administrați concomitant cu blocante ale receptorilor pentru angiotensină II.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a fost un studiu cu protocol conceput pentru a evalua beneficiul adăugării de aliskiren la terapia standard cu un inhibitor ECA sau cu un blocant al receptorilor pentru angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat tip II și boli cronice renale, cu boli cardiovasculare sau cu ambele tipuri de afecțiuni. Studiul a fost oprit precoce din cauza riscului crescut de evenimente adverse. Atât decesul de cauză cardiovasculară cât și accidentul vascular cerebral au fost mai frecvente în grupul la care s-a administrat aliskiren, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse cu consecințe grave (hiperkaliemia, hipertensiune arterială și disfuncție renală) au fost raportate mai frecvent în grupul la care s-a administrat aliskiren, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo.

Lercanidipină

Lercanidipina este un antagonist al calciului, din grupa dihidropiridinelor și inhibă influxul transmembranar al calciului, la nivelul mușchiului cardiac și al mușchilor netezi. Mecanismul de acțiune antihipertensiv se bazează pe un efect relaxant direct, asupra mușchiului vascular neted,

scăzând astfel rezistența periferică totală. Deoarece coeficientul de traversare a membranei este mare, lercanidipina are o acțiune antihipertensivă prelungită și nu are efect inotrop negativ, datorită selectivității sale vasculare înalte.

La pacienții hipertensivi, deoarece vasodilatația determinată de lercanidipină se instaurează treptat, hipotensiunea arterială acută cu tahicardie reflexă s-a observat doar foarte rar.

Similar altor 1,4-dihidropiridine asimetrice, efectul antihipertensiv al lercanidipinei este determinat, în principal, de (S)-enantiomerul său.

Enalapril/Lercanidipină

Asocierea acestor substanțe are un efect antihipertensiv aditiv, reducând mai mult tensiunea arterială, comparativ cu fiecare componentă administrată în monoterapie.

- Lercaril 10 mg/10 mg

Într-un studiu pivot de fază III, dublu orb, cu terapie adăugată, efectuat la 342 de pacienți care nu au prezentat răspuns la terapia cu lercanidipină 10 mg (definit ca valori ale tensiunii diastolice de 95-114 și ale tensiunii sistolice de 140-189 mmHg), reducerea valorii tensiunii diastolice a fost cu 5,4 mmHg mai mare în cazul combinației enalapril 10 mg/lercanidipină 10 mg, comparativ cu lercanidipină 10 mg în monoterapie, după 12 săptămâni de tratament dublu-orb (-7,7 mmHg comparativ cu -2,3 mmHg, $p < 0,001$). Reducerea valorii tensiunii sistolice a fost cu 2,8 mmHg mai mare în cazul combinației, comparativ cu monoterapia (-7,1 mmHg comparativ cu -4,3 mmHg, $p < 0,001$). Procentele de pacienți care au răspuns la tratament au fost semnificativ mai mari în cazul terapiei combinate, comparativ cu monoterapia: 41% comparativ cu 24% ($p < 0,001$) pentru tensiunea sistolică și 35% comparativ cu 24% ($p = 0,032$) pentru tensiunea diastolică. Un procent semnificativ mai mare de pacienți tratați cu combinația au prezentat valori normale ale tensiunii sistolice (39% comparativ cu 22%, $p < 0,001$) și ale tensiunii diastolice (29% comparativ cu 19%, $p = 0,23$), comparativ cu cei care au utilizat monoterapie. În faza de urmărire în regim deschis a acestui studiu a fost permisă trecerea la combinația enalapril 20 mg/lercanidipină 10 mg dacă tensiunea arterială s-a menținut la valori $> 140/90$ mmHg: schimbarea s-a efectuat la 133 din 221 de pacienți, după schimbare obținându-se valori normalizate ale tensiunii sistolice în 1/3 din cazuri.

- Lercaril 20 mg/10 mg

Într-un studiu pivot de fază III, dublu orb, cu terapie adăugată, efectuat la 327 de pacienți care nu au prezentat răspuns la terapia cu enalapril 20 mg (definit ca valori ale tensiunii diastolice de 95-114 și ale tensiunii sistolice de 140-189 mmHg), pacienții tratați cu enalapril 20 mg/lercanidipină 10 mg au prezentat o reducere mai mare a tensiunii sistolice comparativ cu cei care au utilizat monoterapie (-9,8 comparativ cu -6,7 mmHg, $p = 0,013$) și a tensiunii diastolice (-9,2 comparativ cu -7,5 mmHg, $p = 0,015$). Procentele de pacienți care au răspuns la tratament nu au fost semnificativ mai mari în cazul terapiei combinate, comparativ cu monoterapia (53% comparativ cu 43%, $p = 0,076$ pentru tensiunea diastolică și 41% comparativ cu 33%, $p = 0,116$ pentru tensiunea sistolică) iar procentele pacienților care au prezenta reduceri ale tensiunii diastolice nu au fost semnificativ mai mari (48% comparativ cu 37%, $p = 0,055$) același lucru fiind observant în privința tensiunii sistolice (33% comparativ cu 28%, $p = 0,325$), comparativ cu cei care au utilizat monoterapie.

- Lercaril 20 mg/20 mg

Într-un studiu controlat cu placebo și substanță activă, randomizat, dublu orb, cu protocol factorial efectuat la 1039 pacienți cu hipertensiune arterială moderată (definită ca valori diastolice 100-109 mmHg, valori sistolice < 180 mmHg în condițiile măsurării în ambulator și valori diastolice ≥ 85 mmHg în condițiile măsurării la domiciliu), pacienții tratați cu enalapril 20 mg/lercanidipină 20 mg au prezentat reduceri semnificative ale valorilor sistolice și diastolice, atât în condiții de ambulator cât și la domiciliu, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo ($p < 0,001$). Diferențe clinice relevante în modificările față de momentul inițial ale valorilor diastolice, în condițiile măsurării în ambulator, au fost observate între terapia cu combinația enalapril 20 mg/lercanidipină 20 mg (-15,2 mmHg, $n = 113$) și tratamentul cu enalapril 20 mg (-11,3 mmHg, $p = 0,004$, $n = 113$) sau lercanidipină 20 mg utilizate în monoterapie (-13,0 mmHg, $p = 0,092$, $n = 113$). Similar, au fost observate diferențe clinice relevante în modificările față de momentul inițial ale valorilor sistolice între terapia cu enalapril 20 mg/lercanidipină 20 mg (-

19.2 mmHg) și tratamentul cu lercanidipină 20 mg (-13,0 mmHg, $p=0,002$) sau enalapril 20 mg utilizate în monoterapie (-15,3 mmHg, $p=0,055$). De asemenea au fost observate diferențe clinice relevante ale valorilor sistolice și diastolice în condițiile măsurării la domiciliu. O creștere semnificativă a procentului de pacienți care au răspuns la tratament pentru valorile diastolice (75%) și valorile sistolice (71%) a fost observată în cazul terapiei cu enalapril 20 mg/lercanidipină 20 mg, comparativ atât cu administrarea de placebo ($p<0,001$) cât și cu ambele monoterapii ($p<0,01$). Normalizarea valorilor tensiunii arteriale a fost obținută la un procent mai mare de pacienți tratați cu combinația enalapril 20 mg/lercanidipină 20 mg (42%), comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (22%).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice în cazul administrării concomitente de enalapril și lercanidipină.

Farmacocinetica enalaprilului

Absorbție

Enalaprilul, administrat pe cale orală, se absoarbe rapid, atingând concentrația plasmatică maximă după o oră. Pe baza datelor provenite din recuperarea urinară, procentul de absorbție al enalaprilului din maleatul de enalapril este de aproximativ 60%. Absorbția enalaprilului, administrat pe cale orală, nu este influențată de prezența alimentelor în tractul gastrointestinal.

Distribuție

După absorbție, enalaprilul administrat pe cale orală este hidrolizat rapid și în proporție mare la enalaprilat, un inhibitor puternic al enzimei de conversie a angiotensinei. Concentrațiile plasmatică maxime ale enalaprilatului sunt atinse în decurs de 4 ore de la administrarea orală a dozei de maleat de enalapril. Timpul de înjumătățire plasmatică efectiv pentru enalaprilatul acumulat, după administrarea orală de doze repetate de enalapril este de 11 ore. La subiecții cu funcție renală normală concentrația plasmatică de enalaprilat la starea de echilibru este atinsă după de patru zile de tratament. La om, în intervalul de concentrații cu semnificație terapeutică, legarea enalaprilatului de proteinele plasmatică nu depășește 60%.

Metabolizare

În afară de conversia la enalaprilat, nu există dovezi cu privire la o metabolizare semnificativă a enalaprilului.

Eliminare

Excreția enalaprilatului are loc, în principal, pe cale renală. Principalele componente din urină sunt enalaprilat, în proporție de aproximativ 40% din doză și enalapril în formă nemodificată (aproximativ 20%).

Insuficiență renală

Expunerea la enalapril și enalaprilat este crescută la pacienții cu insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei 40-60 ml/min), ASC a enalaprilatului, la starea de echilibru, a fost de aproximativ două ori mai mare decât la pacienții cu funcție renală normală, după administrarea a 5 mg, o dată pe zi. În insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei ≤ 30 ml/min), ASC a crescut aproximativ de 8 ori. Timpul de înjumătățire plasmatică efectiv al enalaprilatului, după administrarea de doze repetate de maleat de enalapril, este prelungit la acest grad de insuficiență renală, iar momentul în care este atinsă starea de echilibru este întârziat (vezi pct. 4.2).

Enalaprilatul poate fi eliminat din circulația generală prin hemodializă. Clearance-ul la dializă este de 62 ml/min.

Alăptare

După administrarea orală a unei doze unice de 20 mg la cinci femei aflate în perioada postpartum, concentrația medie de enalapril în lapte a fost de 1,7 $\mu\text{g/l}$ (interval de la 0,54 la 5,9 $\mu\text{g/l}$) în decurs de 4 până la 6 ore după utilizarea dozei. Concentrația medie de enalaprilat a fost de 1,7 $\mu\text{g/l}$ (interval de la

1,2 la 2,3 μg/L); concentrația maximă a fost atinsă la diferite momente, în decurs de 24 ore. Utilizând datele cu privire la concentrația maximă în lapte, cantitatea maximă estimată ingerată de un sugar alăptat exclusiv la sân va fi de 0,16% din doza administrată, efectuându-se ajustarea în funcție de greutatea mamei. O femeie care a utilizat oral doza de enalapril 10 mg, zilnic, timp de 11 luni, va avea concentrații maxime de enalapril în lapte de 2 μg/l la 4 ore de la administrare și concentrații maxime de enalaprilat în lapte de 0,75 μg/l la 9 ore de la administrarea dozei. Cantitatea totală de enalapril și enalaprilat din lapte măsurată în decurs de 24 ore a fost de 1,44 μg/l și respectiv de 0,63 μg/l. Cantitatea de enalaprilat din lapte nu a fost detectabilă (<0,2 μg/l) la 4 ore după administrarea orală a unei doze unice de enalapril 5 mg la o mamă și a unei doze unice de enalapril de 10 mg la două mame; cantitățile de enalapril nu au fost determinate.

Farmacocinetica lercanidipinei

Absorbție

Lercanidipina se absoarbe complet după administrarea orală, iar concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după aproximativ 1,5-3 ore.

Cei doi enantiomeri ai lercanidipinei prezintă profiluri similare la nivel plasmatic: timpul necesar pentru atingerea concentrației plasmatice maxime este același, iar concentrația plasmatică maximă și ASC sunt, în medie, de 1,2 ori mai mari pentru (S)-enantiomer. Timpii de înjumătățire plasmatică prin eliminare ai celor doi enantiomeri sunt, în esență, aceiași. *In vivo*, nu s-a observat nicio interconversie a celor doi enantiomeri.

Din cauza metabolizării în proporție mare la nivelul primului pasaj hepatic, biodisponibilitatea absolută a lercanidipinei, după administrarea orală, fără repaus alimentar, este de aproximativ 10%. Cu toate acestea, biodisponibilitatea după administrarea orală, la voluntari sănătoși, în condiții de repaus alimentar, este redusă la 1/3.

Disponibilitatea orală a lercanidipinei crește de 4 ori dacă aceasta este administrată oral, cu până la 2 ore după o masă bogată în grăsimi. De aceea, medicamentul trebuie administrat înainte de masă.

Distribuție

Distribuția din plasmă în țesuturi și organe este rapidă și extensivă.

Gradul de legare al lercanidipinei de proteinele plasmatice depășește 98%. Deoarece concentrațiile proteinelor plasmatice sunt reduse la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică severă, fracția liberă a medicamentului poate fi mare.

Metabolizare

Lercanidipina este metabolizată în proporție mare prin intermediul CYP3A4; substanța nemodificată nu este recuperată nici în urină și nici în fecale. Este transformată, predominant în metaboliți inactivi și aproximativ 50% din doză se elimină în urină.

Experimentele realizate *in vitro* cu microzomi hepatici umani au demonstrat că lercanidipina prezintă o ușoară activitate de inhibare a celor două enzime CYP3A4 și CYP2D6, la concentrații de 160 și 40 ori mai mari decât concentrațiile plasmatice maxime atinse după administrarea unei doze de 20 mg.

Mai mult, studiile de interacțiune efectuate la om au arătat că lercanidipina nu modifică concentrațiile plasmatice de midazolam, un substrat tipic al CYP3A4 sau de metoprolol, un substrat tipic al CYP2D6. De aceea, la doze terapeutice, nu este de așteptat ca lercanidipina să inhibe biotransformarea medicamentelor metabolizate prin intermediul CYP3A4 sau CYP2D6.

Eliminare

Eliminarea are loc, în principal, prin metabolizare.

S-a calculat un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare, terminal, de 8-10 ore și, datorită legării masive de membranele lipidice, activitatea terapeutică durează 24 ore. După administrarea de doze repetate nu s-a observat nicio acumulare.

Liniaritate/non-liniaritate

Administrarea de lercanidipină pe cale orală determină concentrații plasmatice care nu sunt direct proporționale cu doza (cinetică non-liniară). După administrarea unor doze de 10, 20 sau 40 mg, concentrațiile plasmatice maxime au fost în proporție de 1:3:8, iar ariile de sub curbele concentrație plasmatică în funcție de timp, în proporție de 1:4:18, sugerând o saturare progresivă, prin metabolizare la nivelul primului pasaj hepatic. În mod corespunzător, disponibilitatea crește odată cu creșterea dozei.

Grupe speciale de pacienți

La pacienții vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată sau cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, s-a demonstrat faptul că farmacocinetica lercanidipinei este similară celei observate în populația generală de pacienți. Pacienții cu insuficiență renală severă sau cei care efectuează ședințe de dializă în mod regulat, au prezentat concentrații mai mari de medicament (aproximativ 70%). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă, biodisponibilitatea sistemică a lercanidipinei este, probabil, crescută, deoarece medicamentul este, în mod normal, metabolizat în proporție mare în ficat.

5.3 Date preclinice de siguranță

Combinatia enalapril-lercanidipină

Toxicitatea potențială a combinației fixe de enalapril și lercanidipină a fost studiată la șobolani, după administrare orală, timp de până la 3 luni și în cadrul a două teste de genotoxicitate. Combinația nu a modificat profilurile toxicologice ale celor două componente individuale.

Există următoarele date pentru cele două componente individuale, enalapril și lercanidipină.

Enalapril

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere sugerează faptul că, la șobolani, enalaprilul nu are efecte asupra fertilității și performanțelor reproductive și nu este teratogen. În cadrul unui studiu în care femelele de șobolan li s-a administrat medicamentul înainte de împerechere până la gestație, a apărut o incidență crescută a decesului puilor, în timpul alăptării. S-a demonstrat că medicamentul traversează placentă și este excretat în lapte. S-a demonstrat că inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, ca și grupă farmacoterapeutică, induc reacții adverse asupra dezvoltării fetale târzii, determinând decesul fătului și efecte congenitale, care afectează, în mod deosebit, craniul. De asemenea, s-a raportat toxicitate fetală, întârzierea dezvoltării intrauterine și persistența canalului arterial. Se consideră că aceste anomalii de dezvoltare sunt determinate, în parte, de acțiunea directă a inhibitorilor ECA asupra sistemului renină-angiotensină al fătului și, în parte, de ischemia indusă de hipotensiunea arterială maternă și de scăderea fluxului sanguin fetoplacentar și a aportului de oxigen/substanțe nutritive către fetus.

Lercanidipină

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

La șobolani și câini, efectele relevante care au fost observate în cadrul studiilor cu durată lungă, au fost legate, direct sau indirect, de efectele cunoscute ale dozelor mari de antagoniști ai canalelor de calciu, reflectând predominant o activitate farmacodinamică exagerată.

Tratamentul cu lercanidipină nu a avut niciun efect asupra fertilității sau performanțelor reproductive generale la șobolani, însă, la doze mari, a indus pierderi pre și post-implantare și întârzierea dezvoltării fetale. Nu a existat nicio dovadă a vreunui efect teratogen la șobolani și iepuri, însă s-a constatat că alte dihidropiridine sunt teratogene la animale. Lercanidipina a indus distocie atunci când a fost administrată în doze mari (12 mg/kg și zi) în timpul travaliului.

Distribuția lercanidipinei și/sau a metaboliților săi la animalele gestante și excreția acestora în laptele matern nu au fost investigate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Amidonglicolat de sodiu (Tip A)
Povidonă K30
Hidrogenocarbonat de sodiu
Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză 5 cP
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 6000
Oxid galben de fer (E 172)
Talc
Oxid roșu de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate. A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din poliamidă-aluminiu-PVC/Aluminiu
Ambalaje cu 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98 și 100 comprimate filmate.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Recordati Ireland Ltd.,
Rahees East, Ringaskiddy Co. Cork, P 43 KD30
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11505/2019/01-11

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2023