

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zaneril 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).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε 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, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία των 8,5 mm.

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 Zaneril 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 μετάβαση σε σταθερό συνδυασμό Zaneril 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 μετάβασης από μονοθεραπεία σε σταθερό συνδυασμό.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι ένα δισκίο μια φορά ημερησίως τουλάχιστον 15 λεπτά πριν από τα γεύματα.

Ηλικιωμένοι:

Η δόση πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία του ασθενή (βλ. 'Χρήση σε νεφρική δυσλειτουργία').

Νεφρική δυσλειτουργία:

Το Zaneril αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) ή σε ασθενείς που υποβάλλονται 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.

Ηπατική δυσλειτουργία:

Το Zaneril αντενδείκνυται σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται κατά την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Zaneril στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη της υπέρτασης.

Τρόπος χορήγησης

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από το χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος:

- Η θεραπεία πρέπει να χορηγείται κατά προτίμηση το πρωί τουλάχιστον 15 λεπτά πριν από το πρόγευμα.
- Αυτό το προϊόν δεν πρέπει να χορηγείται μαζί με χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία σε οποιονδήποτε αναστολέα του ΜΕΑ ή αποκλειστή των διαύλων ασβεστίου της ομάδας των διωδροπυριδινών ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ιστορικό αγγειοοιδήματος που έχει συσχετιστεί με θεραπεία με αναστολέα του ΜΕΑ
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοοίδημα
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6)
- Απόφραξη της οδού εκροής της αριστερής κοιλίας.
- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που δεν αντιμετωπίζεται με θεραπεία.
- Ασταθή στηθάγχη ή πρόσφατο (εντός 1 μηνός) έμφραγμα του μυοκαρδίου.
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 30 ml/min), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που υποβάλλονται σε διύλιση.
- Συγχορήγηση με:
 - ο ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5)
 - ο κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.5)
 - ο γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. παράγραφο 4.5)
- Ταυτόχρονη χρήση με θεραπεία σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης. Η εναλαπρίλη δεν πρέπει να ξεκινά ωριότερα από 36 ώρες μετά την τελευταία δόση σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 4.5).

Η ταυτόχρονη χρήση του Zaneril με προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συμπτωματική υπόταση

Η συμπτωματική υπόταση παρατηρείται σπανίως 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 εμέτου (βλ. παράγραφο 4.5). Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, με ή χωρίς σχετιζόμενη νεφρική δυσλειτουργία, έχει παρατηρηθεί συμπτωματική υπόταση. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς μεσοβαρότερο βαθμό καρδιακής ανεπάρκειας, όπως φαίνεται από τη χρήση υψηλών δόσεων διουρητικών της αγκύλης, την υπονατρίαμια ή τη λειτουργική νεφρική δυσλειτουργία. Στους ασθενείς αυτούς, η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται υπό ιατρική επίβλεψη και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά κάθε φορά που ρυθμίζεται η δόση της εναλαπρίλης και/ή του διουρητικού. Παρόμοιες συστάσεις

μπορεί να ισχύουνσε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή με αγγειακήεγκεφαλική νόσο στους οποίους σημαντική πτώση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Εάν εμφανιστεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέσηκαι, εάν κριθεί αναγκαίο, να του χορηγηθεί ενδοφλέβια έγχυση φυσιολογικού ορού.Μια παροδική υποτασική απόκριση δεν αποτελεί αντένδειξη στη χορήγηση περαιτέρω δόσεων, οι οποίες συνήθως μπορούν να χορηγηθούν χωρίς δυσκολία 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 συστηματικήςαρτηριακής πίεσης 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 μείωση της δόσης και/ή διακοπήτης χορήγησης του διουρητικού και/ή της εναλαπρίλης.

Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου

Η λερκανιδιπίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου (χωρίς βηματοδότη).

Δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας

Αν και οι αιμοδυναμικές ελεγχόμενες μελέτες δεν αποκάλυψαν βλάβη της κοιλιακής λειτουργίας, απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

Ισχαιμική καρδιοπάθεια

Έχει υποδειχθεί 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 σε αυτούς τους ασθενείς.

Ορισμένες διυδροπυριδίνες μπορεί σπάνια να οδηγήσουν σε προκάρδιο άλγος ή ασταθή στηθάγχη. Πολύ σπάνια, ασθενείς με προϋπάρχουσα στηθάγχη 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 νεφρική δυσλειτουργία

Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν ξεκινά η θεραπεία με εναλαπρίλη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου και της κρεατινίνης στον ορό αποτελεί μέρος της συνηθισμένης ιατρικής πρακτικής για αυτούς τους ασθενείς.

Έχουν υπάρξει αναφορές για νεφρική ανεπάρκεια σχετιζόμενη με την εναλαπρίλη, κυρίως σε ασθενείς μεσοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας. Εάν αναγνωριστεί εγκαίρως και αντιμετωπισθεί καταλλήλως, η νεφρική ανεπάρκεια όταν συνδέεται με τη θεραπεία με εναλαπρίλη είναι συνήθως αναστρέψιμη.

Ορισμένοι υπερτασικοί ασθενείς, χωρίς εμφανή προϋπάρχουσα νεφρική νόσο, έχουν εμφανίσει αυξήσεις της ουρίας και της κρεατινίνης στο αίμα όταν χορηγήθηκε εναλαπρίλη ταυτόχρονα με ένα διουρητικό. Μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δόσης της εναλαπρίλης και/ή διακοπή του διουρητικού. Η κατάσταση αυτή αυξάνει την πιθανότητα υποκείμενης στένωσης της νεφρικής αρτηρίας (βλ. παράγραφο 4.4 ‘Νεφραγγειακή υπέρταση’).

Νεφραγγειακή υπέρταση

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για υπόταση και νεφρική ανεπάρκεια όταν ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή με στένωση της αρτηρίας μονήρους νεφρού λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ. Απώλεια της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να συμβεί και μόνο με ήπιες μεταβολές της κρεατινίνης στον ορό. Στους ασθενείς αυτούς, η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται υπό στενή ιατρική παρακολούθηση με χαμηλές δόσεις και προσεκτική τιτλοποίηση των δόσεων και παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Μεταμόσχευση νεφρού

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση της λερκανιδιπίνης ή της εναλαπρίλης σε ασθενείς που υπεβλήθησαν πρόσφατα σε μεταμόσχευση νεφρού. Συνεπώς δεν συνιστάται η θεραπεία με Zaneril.

Ηπατική ανεπάρκεια

Η αντιυπερτασική δράση της λερκανιδιπίνης μπορεί να ενισχυθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Σπάνια, οι αναστολείς του ΜΕΑ έχουν συσχετισθεί με ένα σύνδρομο που αρχίζει μεχολοστατικό ίκτεροή ηπατίτιδα και εξελίσσεται σε κεραυνοβόλο ηπατική νέκρωση και ορισμένες φορές σε θάνατο. Ο μηχανισμός αυτού του συνδρόμου δεν είναι κατανοητός. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του ΜΕΑ και εμφανίζουν ίκτερο ή σημαντική αύξηση των ηπατικών ένζυμων πρέπει να διακόπτουν τη λήψη του αναστολέα του ΜΕΑ και να λαμβάνουν την κατάλληλη ιατρική παρακολούθηση.

Περιτοναϊοδιύλιση

Η λερκανιδιπίνη έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη μη διαυγούς περιτοναϊκού εκκρίματος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊοδιύλιση. Η θολερότητα οφείλεται σε αυξημένη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων στο περιτοναϊκό έκκριμα. Μολονότι ο μηχανισμός δεν είναι γνωστός, η θολερότητα τείνει να υποχωρεί σύντομα μετά την διακοπή της λερκανιδιπίνης. Αυτή η συσχέτιση είναι σημαντικό να αναγνωριστεί καθώς το μη διαυγές περιτοναϊκό έκκριμα μπορεί λανθασμένα να θεωρηθεί λοιμώδης περιτονίτιδα με επακόλουθη περιττή νοσηλεία και εμπειρική χορήγηση αντιβιοτικού.

Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία

Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοπενία και αναιμία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και χωρίς άλλους παράγοντες επιπλοκών, η ουδετεροπενία εμφανίζεται σπάνια. Η εναλαπρίλη πρέπει να χρησιμοποιείται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς με αγγειακή νόσο του κολλαγόνου, σε αυτούς που λαμβάνουν θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, αλλοπουρινόλη, προκαΐναμίδη ή με συνδυασμό αυτών των παραγόντων επιπλοκών, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις προϋπάρχουσας νεφρικής δυσλειτουργίας. Ορισμένοι από αυτούς τους ασθενείς παρουσίασαν σοβαρές λοιμώξεις, οι οποίες σε ελάχιστες περιπτώσεις δεν ανταποκρίθηκαν σε εντατική θεραπεία με αντιβιοτικά. Εάν χρησιμοποιηθεί εναλαπρίλη σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του αριθμού των λευκοκυττάρων και πρέπει οι ασθενείς να καθοδηγούνται ώστε να αναφέρουν οποιαδήποτε ένδειξη λοίμωξης.

Υπερευαισθησία/αγγειονευρωτικό οίδημα

Αγγειονευρωτικό οίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, της γλώσσας, της επιγλωττίδας και/ή του λάρυγγα, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης της εναλαπρίλης. Αυτό μπορεί να εκδηλωθεί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Στις περιπτώσεις αυτές, η εναλαπρίλη πρέπει να διακόπτεται αμέσως και πρέπει να αρχίζει η κατάλληλη παρακολούθηση για να εξασφαλιστεί ότι τα συμπτώματα έχουν υποχωρήσει πλήρως πριν την έξοδο του ασθενή από το νοσοκομείο. Ακόμα και στις περιπτώσεις που το οίδημα αφορά μόνο τη γλώσσα, χωρίς αναπνευστική δυσχέρεια, οι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν παρατεταμένη παρακολούθηση καθώς η θεραπεία με αντιϊσταμινικά και κορτικοστεροειδή μπορεί να μην επαρκεί.

Πολύ σπάνια, έχουν αναφερθεί θάνατοι λόγω αγγειοοιδήματος που συσχετίστηκε με οίδημα του λάρυγγα ή οίδημα της γλώσσας. Ασθενείς στους οποίους έχει επηρεαστεί η γλώσσα, η επιγλωττίδα ή ο λάρυγγας είναι πιθανό να εμφανίσουν απόφραξη των αεραγωγών, ιδίως όσοι έχουν ιστορικό χειρουργικής επέμβασης στους αεραγωγούς.

Όταν εμπλέκονται η γλώσσα, η επιγλωττίδα ή ο λάρυγγας που είναι πιθανό να προκαλέσουν απόφραξη των αεραγωγών, πρέπει να χορηγείται άμεσα η κατάλληλη θεραπεία, που μπορεί να περιλαμβάνει υποδόριο διάλυμα επινεφρίνης 1: 1000 (0,3 ml έως 0,5 ml) και/ή να ληφθούν μέτρα για τη διασφάλιση ανοικτών αεραγωγών.

Έχει αναφερθεί ότι οι ασθενείς που ανήκουν στη μαύρη φυλή και λαμβάνουν αναστολείς του ΜΕΑ έχουν υψηλότερη επίπτωση αγγειοοιδήματος σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν ανήκουν στη μαύρη φυλή.

Οι ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος που δεν σχετίζεται με θεραπεία με αναστολέα του ΜΕΑ μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης αγγειοοιδήματος ενώ λαμβάνουν αναστολέα του ΜΕΑ (βλ. παράγραφο 4.3).

Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ με σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη αντενδείκνυται λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης αγγειοοιδήματος. Η θεραπεία με σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη δεν πρέπει να ξεκινά νωρίτερα από 36 ώρες μετά την τελευταία δόση εναλαπρίλης. Η θεραπεία με εναλαπρίλη δεν πρέπει να ξεκινά νωρίτερα από 36 ώρες μετά την τελευταία δόση

σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του ΜΕΑ με ρασεκαδοτρίλη, αναστολείς του mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμσιρόλιμους) και βιλνταγλιπτίνη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αγγειοοιδήματος (π.χ. διόγκωση των αεραγωγών ή της γλώσσας, με ή χωρίς αναπνευστική δυσλειτουργία) (βλ. παράγραφο 4.5). Πρέπει να δίδεται προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας με ρασεκαδοτρίλη, αναστολέα mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμσιρόλιμους) και βιλνταγλιπτίνη σε ασθενή ο οποίος ήδη λαμβάνει έναν αναστολέα του ΜΕΑ.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά την απευαισθητοποίηση σευμενόπτερα

Σπάνια, ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ κατά τη διάρκεια απευαισθητοποίησης στο δηλητήριο υμενόπτερον εμφάνισαν απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Οι αντιδράσεις αυτές αποφεύχθηκαν με προσωρινή διακοπή της θεραπείας με τον αναστολέα του ΜΕΑ πριν από κάθε απευαισθητοποίηση.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά τηναφαίρεση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) Σπάνια, ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ κατά τη διάρκεια αφαίρεσης λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) με θειϊκή δεξτράνη εμφάνισαν απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Αυτές οι αντιδράσεις αποφεύχθηκαν με προσωρινή διακοπή της θεραπείας με τον αναστολέα του ΜΕΑ πριν από κάθε αφαίρεση.

Υπογλυκαιμία

Οι διαβητικοί ασθενείς που λαμβάνουν από στόματος αντιδιαβητικούς παράγοντες ή ινσουλίνη και αρχίζουν να λαμβάνουν έναν αναστολέα του ΜΕΑ, πρέπει να ενημερώνονται ώστε να παρακολουθούν στενά το ενδεχόμενο υπογλυκαιμίας, ειδικά κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της συνδυασμένης χρήσης (βλ. παράγραφο 4.5).

Βήχας

Έχει αναφερθεί βήχας με τη χρήση αναστολέων του ΜΕΑ. Χαρακτηριστικά, ο βήχας είναι μη παραγωγικός, επίμονος και υποχωρεί μετά τη διακοπή της αγωγής. Ο βήχας που προκαλείται από τους αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ως μέρος της διαφορικής διάγνωσης του βήχα.

Χειρουργική επέμβαση/αναισθησία

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση ή κατά τη διάρκεια αναισθησίας με παράγοντες που προκαλούν υπόταση, η εναλαπρίλη παρεμποδίζει το σχηματισμό της αγγειοτενσίνης II δευτερογενώς της αντισταθμιστικής απελευθέρωσης ρενίνης. Εάν εμφανιστεί υπόταση και θεωρηθεί ότι οφείλεται σε αυτό το μηχανισμό, μπορεί να διορθωθεί με αύξηση του όγκου του αίματος.

Κάλιο ορού

Οι αναστολείς του ΜΕΑ μπορούν να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία καθώς αναστέλλουν την έκκριση της αλδοστερόνης. Η επίδραση αυτή δεν είναι συνήθως σημαντική σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Εντούτοις, σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία και/ή σε ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρώματα καλίου (συμπεριλαμβανομένων των υποκατάστατων άλατος), καλιοσυντηρητικά διουρητικά, τριμεθοπρίμη ή κο-τριμοξαζόλη επίσης γνωστή ως τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη και ιδιαίτερα ανταγωνιστές αλδοστερόνης ή αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, μπορεί να παρουσιαστεί υπερκαλιαιμία. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά και οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του ΜΕΑ, και το κάλιο του ορού και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Λίθιο

Ο συνδυασμός λιθίου και εναλαπρίλης γενικά δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS)

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρηνς αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης

νεφρικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Διπλός αποκλεισμός του RAAS μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων του ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρένης ως εκ τούτου δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτή πρέπει να γίνεται μόνο υπό την επίβλεψη ειδικού και να υπόκειται σε συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς του ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δε πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Επαγωγείς του CYP3A4

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

Εθνοφυλετικές διαφορές

Όπως συμβαίνει και με άλλους αναστολείς του ΜΕΑ, η εναλαπρίλη φαίνεται να είναι λιγότερο αποτελεσματική στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς της μαύρης φυλής σε σύγκριση με ασθενείς που δεν ανήκουν στη μαύρη φυλή, πιθανώς λόγω του ότι τα επίπεδα ρενίνης στο πλάσμα είναι συχνά χαμηλότερα στον πληθυσμό των υπερτασικών της μαύρης φυλής.

Κύηση

Το Zaneril δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Η θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ, όπως η εναλαπρίλη, δεν 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 κύηση πρέπει να μεταβαίνουν σε εναλλακτική αγωγή με αντι-υπερτασικά τα οποία έχουν καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση στη διάρκεια της κύησης. Όταν διαγνωστεί κύηση, 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 δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης ή σε γυναίκες που ενδέχεται να μείνουν έγκυες (βλ. παράγραφο 4.6).

Γαλουχία

Η χρήση του Zaneril δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας (βλ. παράγραφο 4.6).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του συνδυασμού δεν έχει καταδειχθεί σε παιδιά.

Οινοπνευματώδη

Τα οινοπνευματώδη πρέπει να αποφεύγονται διότι μπορεί να ενισχύσουν τη δράση των αγγειοδιασταλτικών αντιυπερτασικών φαρμάκων (βλ. παράγραφο 4.5).

Λακτόζη

Αυτό το φάρμακο περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης – γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν το Zaneril.

Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η αντιυπερτασική δράση του Zaneril μπορεί να ενισχυθεί 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 προϊόντος σταθερού συνδυασμού.

Μηλεϊνική εναλαπρίλη

Φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο αγγειοοιδήματος

Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ με σακουμιπριλίλη/βαλσαρτάνη αντενδείκνυται, καθώς αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοιδήματος (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4).

Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ με ρασεκαδοτριλίλη, αναστολείς mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμσιρόλιμους) και βιλνταγλιπτίνη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για αγγειοοίδημα (βλ. παράγραφο 4.4).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS)

Δεδομένα από κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων του ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρηνης σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών όπως υπόταση, υπερκαλιαιμία και μειωμένη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνο παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος περιέχοντα κάλιο

Αν και τα επίπεδα καλίου του ορού συνήθως παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων, υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανισθεί σε μερικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εναλαπρίλη. Καλιοσυντηρητικά διουρητικά (π.χ. σπειρονολακτόνη, τριαμερένη, ή αμιλοριδίδη), συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος περιέχοντα κάλιο μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση του καλίου του ορού. Προσοχή πρέπει επίσης να δίδεται όταν η εναλαπρίλη συγχωρηγείται με άλλους παράγοντες οι οποίοι αυξάνουν το κάλιο του ορού, όπως τριμεθοπρίμη και κο-τριμοξαζόλη (τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη) καθώς η τριμεθοπρίμη είναι γνωστό ότι ενεργεί ως καλιοσυντηρητικό διουρητικό όπως η αμιλοριδίδη. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός της εναλαπρίλης με τα προαναφερθέντα φάρμακα δεν συνιστάται. Εάν η συγχωρήγηση ενδείκνυται, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού.

Κυκλοσπορίνη

Υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ με κυκλοσπορίνη. Συνιστάται η παρακολούθηση του καλίου του ορού.

Ηπαρίνη

Υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ με ηπαρίνη. Συνιστάται η παρακολούθηση του καλίου του ορού.

Διουρητικά (θειαζίδες ή διουρητικά της αγκύλης)

Προηγούμενη θεραπεία με υψηλές 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). Οι υποτασικές επιδράσεις μπορούν να μειωθούν με τη διακοπή του διουρητικού, με την αύξηση του όγκου ή με πρόσληψη άλατος ή με την έναρξη της θεραπείας με χαμηλή δόση εναλαπρίλης.

Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες

Η ταυτόχρονη χρήση αυτών των παραγόντων μπορεί να αυξήσει τις υποτασικές επιδράσεις της εναλαπρίλης. Η ταυτόχρονη χρήση με νιτρογλυκερίνη και άλλα νιτρώδη, ή άλλα αγγειοδιασταλτικά, μπορεί να μειώσει περαιτέρω την αρτηριακή πίεση.

Λίθιο

Αναστρέψιμες αυξήσεις των συγκεντρώσεων του λιθίου στον ορό και της τοξικότητας έχουν αναφερθεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση λιθίου με αναστολείς του ΜΕΑ. Η ταυτόχρονη χρήση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξήσει περαιτέρω τα επίπεδα του λιθίου και να ενισχύσει τον κίνδυνο τοξικότητας από λίθιο με αναστολείς του ΜΕΑ. Η χρήση της εναλαπρίλης με λίθιο δεν

συνιστάται, αλλά εάν ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτικός έλεγχος των επιπέδων του λιθίου στον ορό (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά/Αντιψυχωσικά/Αναισθητικά/Ναρκωτικά

Η ταυτόχρονη χρήση 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).

Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ) συμπεριλαμβανομένων των Εκλεκτικών Αναστολέων της Κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2)

Τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ) συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2) μπορεί να μειώσουν τη δράση των διουρητικών και άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων. Συνεπώς, η αντιυπερτασική δράση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ή των αναστολέων του ΜΕΑ μπορεί να εξασθενήσει από τα ΜΣΑΦ συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων COX-2.

Η συγχρόνηση των ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων COX-2) και των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ή των αναστολέων του ΜΕΑ έχει αθροιστική επίδραση στην αύξηση του καλίου στον ορό, και μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Αυτές οι επιδράσεις είναι συνήθως αναστρέψιμες. Σπάνια, μπορεί να παρουσιαστεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ιδιαίτερα σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (όπως οι ηλικιωμένοι ή οι ασθενείς με μειωμένο όγκο αίματος, συμπεριλαμβανομένων όσων ακολουθούν θεραπεία με διουρητικά). Συνεπώς, ο συνδυασμός πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και πρέπει να δίδεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας και περιοδικά στη συνέχεια.

Χρυσός

Σπάνιας 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.

Συμπαθομιμητικά

Τα συμπαθομιμητικά μπορεί να μειώσουν την αντιυπερτασική δράση των αναστολέων του ΜΕΑ.

Αντιδιαβητικά

Επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του ΜΕΑ και αντιδιαβητικών φαρμάκων (ινσουλίνες, από στόματος χορηγούμενου υπογλυκαιμικοί παράγοντες) μπορεί να προκαλέσει αύξηση της επίδρασης 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 δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Οινοπνευματώδη

Τα οινοπνευματώδη ενισχύουν την υποτασική δράση των αναστολέων του ΜΕΑ.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ, θρομβολυτικά και β-αποκλειστές

Η εναλαπρίλη μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια ταυτόχρονα με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (σε καρδιολογικές δόσεις), θρομβολυτικά και β-αποκλειστές.

Λερκανιδιπίνη

Αντενδείξεις ταυτόχρονης χορήγησης

Αναστολείς του CYP3A4

Η λερκανιδιπίνη είναι γνωστό ότι μεταβολίζεται μέσω του ενζύμου CYP3A4, και ως εκ τούτου οι

ταυτόχροναχορηγούμενοι αναστολείς του CYP3A4 μπορεί να επιδράσουν στο μεταβολισμό και την αποβολή της λερκανιδιπίνης.

Μια μελέτη αλληλεπίδρασης με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, την κετοконаζόλη, έχει δείξει αξιοσημείωτη αύξηση των επιπέδων της λερκανιδιπίνης στο πλάσμα (15 φορές αύξηση της AUC, και 8 φορές αύξηση της C_{max} για το ευτομερές S-λερκανιδιπίνη).

Η ταυτόχρονη συνταγογράφηση λερκανιδιπίνης με αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη, ερυθρομυκίνη, τρολεανδομυκίνη, κλαριθρομυκίνη) πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.3).

Κυκλοσπορίνη

Έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα τόσο της λερκανιδιπίνης όσο και της κυκλοσπορίνης κατόπιν ταυτόχρονης χορήγησης. 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 μεταβλήθηκαν, ενώ η AUC της κυκλοσπορίνης αυξήθηκε κατά 27%. Εντούτοις, η συγχορήγηση της λερκανιδιπίνης με κυκλοσπορίνη προκάλεσε κατά 3 φορές αύξηση των επιπέδων της λερκανιδιπίνης στο πλάσμα και κατά 21% αύξηση της AUC της κυκλοσπορίνης. Η κυκλοσπορίνη και η λερκανιδιπίνη δεν πρέπει να συγχορηγούνται (βλ. παράγραφο 4.3).

Γκρέιπφρουτ και χυμός γκρέιπφρουτ

Όπως και με άλλες διυδροπυριδίνες, η λερκανιδιπίνη είναι ευαίσθητη στην αναστολή του μεταβολισμού της από γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ, με αποτέλεσμα την αύξηση της συστηματικής της διαθεσιμότητας και της δράσης. Η λερκανιδιπίνη δεν πρέπει να λαμβάνεται με γκρέιπφρουτ και χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. παράγραφο 4.3).

Μη συνιστώμενη συγχορήγηση

Επαγωγείς του CYP3A4

Ταυτόχρονη χορήγηση λερκανιδιπίνης με επαγωγείς του CYP3A4, όπως αντιεπιληπτικά (π.χ. φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη) και ριφαμπικίνη, πρέπει να γίνεται με προσοχή, επειδή η αντιυπερτασική δράση μπορεί να μειωθεί και η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται συχνότερα από ότι συνήθως (βλ. παράγραφο 4.4).

Οινοπνευματώδη

Τα οινοπνευματώδη πρέπει να αποφεύγονται διότι μπορεί να ενισχύσουν τη δράση των αγγειοδιασταλτικών αντιυπερτασικών φαρμάκων (βλ. παράγραφο 4.4).

Προφυλάξεις συμπεριλαμβανομένης της προσαρμογής της δόσης

Υποστρώματα του CYP3A4

Απαιτείται προσοχή όταν η λερκανιδιπίνη συνταγογραφείται ταυτόχρονα με άλλα υποστρώματα του CYP3A4, όπως τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, αντιαρρυθμικά κατηγορίας III, όπως αμιωδαρόνη, κινιδίνη, σοταλόλη.

Μιδαζολάμη

Κατά τη συγχορήγησης της σε δόση 20 mg με μιδαζολάμη από στόματος 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 μεταβλήθηκαν.

Μετοπρολόλη

Κατά τη συγχορήγησης λερκανιδιπίνης με μετοπρολόλη, έναν β-αποκλειστή που αποβάλλεται κυρίως από το 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-αποκλειστές και ως εκ τούτου μπορεί να παρουσιαστεί και με άλλα φάρμακα αυτής της κατηγορίας. Κατά συνέπεια η λερκανιδιπίνη μπορεί να χορηγείται με ασφάλεια με β-αδρενεργικούς αποκλειστές, αλλά μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης.

Διγοξίνη

Ταυτόχρονη χορήγηση 20 mg λερκανιδιπίνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια θεραπεία με β-μεθυλδιγοξίνη δεν κατέδειξε καμία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση. Ωστόσο, παρουσιάστηκε μέση αύξηση κατά 33% της C_{max} της διγοξίνης, ενώ AUC και η νεφρική κάθαρση δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με διγοξίνη πρέπει να βρίσκονται υπό στενή κλινική παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας από διγοξίνη.

Συγχορήγηση με άλλα φάρμακα

Φλουοξετίνη

Μια μελέτη αλληλεπίδρασης με φλουοξετίνη (έναν αναστολέα του CYP2D6 και του CYP3A4), που διεξήχθη σε εθελοντές ηλικίας 65 ± 7 ετών (μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (sd)), δεν έδειξε κλινικά συναφή μεταβολή στη φαρμακοκινητική της λερκανιδιπίνης.

Σιμετιδίνη

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

Σιμβαστατίνη

Όταν συγχορηγήθηκε 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 ενεργού μεταβολίτη της, β-υδροξυοξέος κατά 28%. Δεν είναι πιθανό αυτές οι μεταβολές να έχουν κλινική σημασία. Δεν αναμένεται αλληλεπίδραση όταν η λερκανιδιπίνη χορηγηθεί το πρωί και η σιμβαστατίνη το βράδυ, όπως ενδείκνυται γι' αυτό το φάρμακο.

Βαρφαρίνη

Η συγχορήγηση 20 mg λερκανιδιπίνης σε υγιείς εθελοντές σε κατάσταση νηστείας δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης.

Διουρητικά και αναστολείς του MEA

Η λερκανιδιπίνη έχει χορηγηθεί με ασφάλεια με διουρητικά και αναστολείς του MEA.

Άλλα φάρμακα που επηρεάζουν την αρτηριακή πίεση

Όπως για όλα τα αντιυπερτασικά φάρμακα, μπορεί να παρατηρηθεί αυξημένη υποτασική δράση όταν η λερκανιδιπίνη χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα για την αρτηριακή πίεση, όπως α-αποκλειστές για την θεραπεία των ουρολογικών συμπτωμάτων, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, νευροληπτικά. Αντιθέτως, μπορεί να παρατηρηθεί μειωμένη υποτασική δράση όταν χορηγείται ταυτόχρονα με κορτικοστεροειδή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Για την εναλαπρίλη

Η χρήση των αναστολέων του MEA (εναλαπρίλη) δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4.). Η χρήση των αναστολέων του MEA (εναλαπρίλη) αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς του MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν έχουν επιβεβαιωθεί, 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 κύηση πρέπει να

μεταβαίνουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες με καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση στην κύηση. Όταν διαγνωσθεί κύηση, η θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και, εάν ενδείκνυται, πρέπει να αρχίζει εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση σε αναστολείς του ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλ. παράγραφο 5.3). Έχει παρατηρηθεί ολιγοϋδράμνιο στη μητέρα, που αντανακλά πιθανώς τη μειωμένη νεφρική λειτουργία του εμβρύου και μπορεί να οδηγήσει σε συσπάσεις των άκρων, κρανιοπροσωπικές παραμορφώσεις και ανάπτυξη υποπλαστικού πνεύμονα. Εάν η έκθεση σε αναστολείς του ΜΕΑ έχει αρχίσει από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου. Τα βρέφη των οποίων οι μητέρες έλαβαν αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Για τη λερκανιδιπίνη

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της λερκανιδιπίνης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα δεν έχουν δείξει τερατογόνες επιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.3), που έχουν όμως παρατηρηθεί με άλλες διυδροπυριδίνες. Η λερκανιδιπίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.4).

Για την εναλαπρίλη και τη λερκανιδιπίνη σε συνδυασμό

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της μηλεϊνικής εναλαπρίλης/ υδροχλωρικής λερκανιδιπίνης σε έγκυο γυναίκα. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αναφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το Zaneril δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στο δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο της κύησης. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

Θηλασμός

Για την εναλαπρίλη

Περιορισμένα δεδομένα φαρμακοκινητικής δείχνουν πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα (βλ. παράγραφο 5.2). Παρόλο που οι συγκεντρώσεις αυτές φαίνεται να μην είναι κλινικά σημαντικές, η χρήση της εναλαπρίλης κατά τη διάρκεια του θηλασμού δεν 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 της εναλαπρίλης 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 γνωστό εάν η λερκανιδιπίνη/οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η λερκανιδιπίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Για την εναλαπρίλη και τη λερκανιδιπίνη σε συνδυασμό

Συνεπώς, το Zaneril δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα για τη λερκανιδιπίνη. Σε κάποιους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αποκλειστές διαύλων ασβεστίου έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες βιοχημικές μεταβολές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων, οι οποίες μπορεί να μειώσουν την ικανότητα γονιμοποίησης. Σε περιπτώσεις όπου η επαναλαμβανόμενη *in vitro* γονιμοποίηση είναι ανεπιτυχής και όπου δεν μπορεί να βρεθεί κάποια άλλη αιτιολογία, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο να αποτελούν αιτία οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Zaneril έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, πρέπει να δίνεται προσοχή διότι μπορεί να εμφανιστούν ζάλη, εξασθένιση, κόπωση και σπινιάς υπνηλία (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια του Zaneril έχει αξιολογηθεί σε πέντε διπλά τυφλές ελεγχόμενες κλινικές μελέτες και σε δύο μακροχρόνιες ανοικτής επισήμανσης φάσεις επέκτασης. Συνολικά, 1.141 ασθενείς έχουν λάβει Zaneril σε δόση των 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg και 20 mg/20 mg. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία συνδυασμού ήταν παρόμοιες με εκείνες που έχουν ήδη παρατηρηθεί με το ένα ή το άλλο συστατικό ως μονοθεραπεία. Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Zaneril ήταν βήχας (4,03%), ζάλη (1,67%) και κεφαλαλγία (1,67%).

Σύνοψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον πίνακα που ακολουθεί, οι αναφερθείσες σε κλινικές μελέτες ανεπιθύμητες ενέργειες με το Zaneril 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg και 20 mg/20 mg για τις οποίες υπάρχει εύλογη αιτιολογική συσχέτιση καταγράφονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα εμφάνισης κατά MedDRA: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Όχι συχνές:	Θρομβοπενία
Σπάνιες:	Αιμοσφαιρίνη μειωμένη
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Σπάνιες:	Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Όχι συχνές:	Υπερκαλιαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Όχι συχνές:	Άγχος
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές:	Ζάλη, κεφαλαλγία
Όχι συχνές:	Ορθοστατική ζάλη
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Όχι συχνές:	Τλιγγος
Σπάνιες:	Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	
Όχι συχνές:	Ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές	
Όχι συχνές:	Έξαψη, υπόταση
Σπάνιες:	Κυκλοφορική κατέρρευση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Συχνές:	Βήχας
Σπάνιες:	Ξηρότητα του φάρυγγα, στοματοφαρυγγικό άλγος
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Όχι συχνές:	Κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, ναυτία
Σπάνιες:	Δυσπηνία, οίδημα του χείλους, διαταραχή της γλώσσας, διάρροια, ξηροστομία, ουλίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Όχι συχνές:	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT), αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Όχι συχνές:	Ερύθημα
Σπάνιες:	Αγγειοοίδημα, οίδημα προσώπου, δερματίτιδα, εξάνθημα, κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Όχι συχνές:	Αρθραλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Όχι συχνές:	Πολλακιουρία
Σπάνιες:	Νυκτουρία, πολυουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Σπάνιες:	Στυτική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Όχι συχνές:	Εξασθένηση, κόπωση, αίσθηση θερμού, περιφερικό οίδημα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν μόνο σε έναν ασθενή αναφέρονται με συχνότητα σπάνια.

Επιπρόσθετες πληροφορίες για τα μεμονωμένα συστατικά

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με το ένα από τα δύο μεμονωμένα συστατικά (εναλαπρίλη ή λερκανιδιπίνη) μπορεί να είναι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και για το Zaneril, ακόμα και αν δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Εναλαπρίλη μεμονωμένα

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, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, μειωμένος αιματοκρίτης, θρομβοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, καταστολή του μυελού των οστών, πανκυτταροπενία, λεμφαδενοπάθεια, αυτοάνοσες νόσοι.

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

Μη γνωστές: σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH)

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:

Όχι συχνές: υπογλυκαιμία (βλ. παράγραφο 4.4)

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Συχνές: κατάθλιψη

Όχι συχνές: σύγχυση, νευρικότητα, αϋπνία

Σπάνιες: ανώμαλα όνειρα, διαταραχές ύπνου

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Πολύ συχνές: ζάλη

Συχνές: κεφαλαλγία, συγκοπή, μεταβολή της γεύσης

Όχι συχνές: υπνηλία, παραισθησία, ίλιγγος

Οφθαλμικές διαταραχές:

Πολύ συχνές: θαμπή όραση

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:

Όχι συχνές: εμβοές

Καρδιακές διαταραχές:

Συχνές: θωρακικό άλγος, διαταραχές του ρυθμού, στηθάγχη, ταχυκαρδία

Όχι συχνές: αίσθημα παλμών, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο*, πιθανόν δευτερογενώς ως προς την υπερβολική υπόταση σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4)

*Τα ποσοστά της επίπτωσης ήταν συγκρίσιμα με εκείνα των ομάδων ελέγχου εικονικού και δραστικού φαρμάκου στις κλινικές δοκιμές.

Αγγειακές διαταραχές:

Συχνές: υπόταση (συμπεριλαμβανομένης της ορθοστατικής υπότασης)

Όχι συχνές: έξαψη, ορθοστατική υπόταση

Σπάνιες: φαινόμενο Raynaud

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:

Πολύ συχνές: βήχας

Συχνές: δύσπνοια

Όχι συχνές: ρινόρροια, φαρυγγολαρυγγικό άλγος και βράγχος φωνής, βρογχόσπασμος/άσθμα

Σπάνιες: διήθηση πνεύμονα, ρινίτιδα, αλλεργική κυψελιδίτιδα /ηωσινοφιλική πνευμονία

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

Πολύ συχνές: ναυτία

Συχνές: διάρροια, κοιλιακό άλγος

Όχι συχνές: ειλεός, παγκρεατίτιδα, έμετος, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, ανορεξία, ερεθισμός του στομάχου, ξηροστομία, πεπτικό έλκος

Σπάνιες: στοματίτιδα, αφθώδη έλκη, γλωσσίτιδα

Πολύ σπάνιες: εντερικό αγγειοίδημα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Σπάνιες: ηπατική ανεπάρκεια, ηπατίτιδα—είτε ηπατοκυτταρική είτε χολοστατική, ηπατίτιδα συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής νέκρωσης, χολόσταση (συμπεριλαμβανομένου του ίκτερου)

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

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

Όχι συχνές: εφίδρωση, κνησμός, κνίδωση, αλωπεκία

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

Έχει αναφερθεί ένα σύμπλεγμα συμπτωμάτων που μπορεί να περιλαμβάνει κάποια ή όλα από τα ακόλουθα: πυρετό, ορογονίτιδα, αγγειίτιδα, μυαλγία/μυοσίτιδα, αρθραλγία/αρθρίτιδα, θετικά αντιτυφηνικά 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: μυϊκές κράμπες

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: ανικανότητα

Σπάνιες: γυναικομαστία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Πολύ συχνές: εξασθένιση

Συχνές: κόπωση

Όχι συχνές: αίσθημα κακουχίας, πυρετός

Παρακλινικές εξετάσεις:

Συχνές: υπερκαλαιμία, αυξήσεις της κρεατινίνης στον ορό

Όχι συχνές: αυξήσεις στην ουρία του αίματος, υπονατριαιμία

Σπάνιες: αύξηση των ηπατικών ενζύμων, αύξηση της χολερυθρίνης στον ορό.

Δερκανιδιπίνη μεμονωμένα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν πιο συχνά σε κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος είναι: περιφερικό οίδημα, κεφαλαλγία, έξαψη, ταχυκαρδία και αίσθημα παλμών.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Σπάνιες: υπερευαισθησία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Συχνές: κεφαλαλγία

Όχι συχνές: ζάλη

Σπάνιες: υπνηλία, συγκοπή

Καρδιακές διαταραχές:

Συχνές: ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών

Σπάνιες: στηθάγχη

Αγγειακές διαταραχές:

Συχνές: έξαψη

Όχι συχνές: υπόταση

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

Όχι συχνές: ναυτία, δυσπεψία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας,

Σπάνιες: έμετος, διάρροια

Μη γνωστές: υπερτροφία των σύλων¹, μη διαυγές περιτοναϊκό έκκριμα¹

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Μη γνωστές: τρανσαμινάση ορού αυξημένη¹

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Όχι συχνές: εξάνθημα, κνησμός

Σπάνιες: κνίδωση

Μη γνωστές: αγγειοοίδημα¹

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:

Όχι συχνές: μυαλγία

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:

Όχι συχνές: πολουρία

Σπάνιες: πολλακιουρία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Συχνές: περιφερικό οίδημα

Όχι συχνές: εξασθένιση, κόπωση

Σπάνιες: θωρακικό άλγος

¹ανεπιθύμητες ενέργειες από αυθόρμητες αναφορές από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στη διεθνή αγορά.

Ορισμένες διυδροπυριδίνες μπορεί σπάνια να προκαλέσουν προκάρδιο άλγος ή στηθάγχη. Πολύ

σπάνια, ασθενείς με προϋπάρχουσα στηθάγχη μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένη συχνότητα, διάρκεια ή σοβαρότητα αυτών των επεισοδίων. Μπορεί να παρατηρηθούν μεμονωμένες περιπτώσεις εμφράγματος του μυοκαρδίου.

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Τηλ: + 357 22608607

Φαξ: + 357 22608669

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, αναφέρθηκαν μερικές περιπτώσεις εκούσιας υπερδοσολογίας που χρειάστηκαν νοσηλεία με χορήγηση εναλαπρίλης/λερκανιδιπίνης σε δόσεις από 100 έως και 1.000 mg η καθεμία. Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν (μειωμένη συστολική αρτηριακή πίεση, βραδυκαρδία, ανησυχία, υπνηλία και πλευρικό άλγος) θα μπορούσαν να οφείλονται και στην ταυτόχρονη χορήγηση υψηλών δόσεων άλλων φαρμάκων (π.χ. β-αποκλειστών).

Συμπτώματα της υπερδοσολογίας με μεμονωμένη χορήγηση εναλαπρίλης και λερκανιδιπίνης:

Οι πιο έντονες εκδηλώσεις υπερδοσολογίας που έχουν αναφερθεί με εναλαπρίλη μέχρι σήμερα είναι σημαντική υπόταση (εμφανιζόμενη περίπου έξι ώρες έπειτα από τη λήψη των δισκίων), ταυτόχρονα με τον αποκλεισμό του συστήματος ρενίνης –αγγειοτενσίνης, και λήθαργος.

Τα συμπτώματα που συνδέονται με την υπερδοσολογία με αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να περιλαμβάνουν κυκλοφορική καταπληξία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, νεφρική ανεπάρκεια, υπεραερισμό, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, βραδυκαρδία, ζάλη, άγχος και βήχα.

Μετά τη λήψη εναλαπρίλης 300 mg και 440 mg έχουν αναφερθεί επίπεδα εναλαπρίλης στον ορό 100 και 200 φορές υψηλότερα αντίστοιχα από αυτά που παρατηρούνται συνήθως μετά τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων.

Όπως και με άλλες διυδροπυριδίνες, η υπερδοσολογία με λερκανιδιπίνη προκαλεί υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή με σημαντική υπόταση και ανταντακλαστική ταχυκαρδία. Ωστόσο, σε πολύ υψηλές δόσεις, υπάρχει ενδεχόμενο απώλειας της περιφερικής επιλεκτικότητας, προκαλώντας βραδυκαρδία και αρνητική ινότροπο δράση. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με περιστατικά υπερδοσολογίας είναι η υπόταση, η ζάλη, η κεφαλαλγία και το αίσθημα παλμών.

Θεραπεία των περιπτώσεων υπερδοσολογίας με μεμονωμένη χορήγηση εναλαπρίλης και λερκανιδιπίνης:

Η συνιστώμενη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με εναλαπρίλη είναι η ενδοφλέβια έγχυση φυσιολογικού ορού. Αν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετείται σε ύπτια θέση προς αντιμετώπιση καταπληξίας. Μπορεί επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο έγχυσης αγγειοτενσίνης II και/ή ενδοφλέβιων κατεχολαμινών, εφόσον αυτά είναι διαθέσιμα. Εάν τα δισκία ελήφθησαν προσφάτως, πρέπει να ληφθούν μέτρα για την απομάκρυνση της μηλεϊνικής εναλαπρίλης (π.χ. έμετος, γαστρική πλύση, χορήγηση απορροφητικών σκευασμάτων ή θεικού νατρίου). Η εναλαπρίλη 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 συγκεντρώσεις των ηλεκτρολυτών και της κρεατινίνης στον ορό πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς.

Με τη λερκανιδιπίνη, η κλινικά σημαντική υπόταση απαιτεί ενεργή καρδιαγγειακή υποστήριξη συμπεριλαμβανομένης της συχνής παρακολούθησης της καρδιακής και της αναπνευστικής λειτουργίας, της ανύψωσης των άκρων και της παρακολούθησης του όγκου των υγρών στην κυκλοφορία καθώς και της αποβολής ούρων.

Λαμβάνοντας υπόψη την παρατεταμένη φαρμακολογική δράση της λερκανιδιπίνης, είναι σημαντικό να παρακολουθείται επί 24 ώρες τουλάχιστον η καρδιαγγειακή κατάσταση του ασθενούς. Καθώς το προϊόν έχει μεγάλο βαθμό σύνδεσης με τις πρωτεΐνες, η διύλιση δεν είναι πιθανό να είναι αποτελεσματική. Οι ασθενείς στους οποίους αναμένεται μέτριου βαθμού έως σοβαρή δηλητηρίαση, πρέπει να παρακολουθούνται σε συνθήκες υψηλής φροντίδας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Κωδικός ATC: C09BB02

Το Zaneril είναι οσταθερός συνδυασμός ενός αναστολέα του ΜΕΑ (εναλαπρίλη) και ενός αποκλειστή των διαύλων ασβεστίου (λερκανιδιπίνη) δύο αντιυπερτασικών ουσιών με συμπληρωματικό μηχανισμό δράσης για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση.

Εναλαπρίλη

Η μηλκείνική εναλαπρίλη είναι ένα μηλκείνικό άλας της εναλαπρίλης, ενός παραγωγού αμινοξέων, της L-αλανίνης και της L-προλίνης. Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) είναι μια πεπτιδυλική διπεπτιδάση που καταλύει τη μετατροπή της αγγειοτενσίνης I στον αγγειοσυσπαστικό παράγοντα αγγειοτενσίνη II. Μετά την απορρόφηση, η εναλαπρίλη υδρολύεται σε εναλαπριλάτη, η οποία αναστέλλει το ΜΕΑ. Η αναστολή του ΜΕΑ έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της αγγειοτενσίνης II 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.

Καθώς το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης είναι ταυτόσημο με την κινινάση II, η εναλαπρίλη μπορεί επίσης να αναστέλλει 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-αγγειοτενσίνης-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 δεν είναι συχνή. Σε μερικούς ασθενείς η επίτευξη της βέλτιστης μείωσης της αρτηριακής πίεσης μπορεί να απαιτήσει θεραπεία μερικών εβδομάδων. Χαπότομη διακοπή της εναλαπρίλης δεν έχει συσχετιστεί με ταχεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

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

Σε αιμοδυναμικές μελέτες σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση, η μείωση της αρτηριακής πίεσης συνοδεύτηκε από μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων με αύξηση της καρδιακής παροχής και μικρή ή καθόλου μεταβολή του καρδιακού ρυθμού. Μετά τη χορήγηση εναλαπρίλης, υπήρξε αύξηση της νεφρικής αιματικής ροής, ενώ ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης ήταν αμετάβλητος. Δεν υπήρξε ένδειξη κατακράτησης νατρίου ή ύδατος. Ωστόσο, 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 στα ούρα μετά από τη χορήγηση εναλαπρίλης.

Δύο μεγάλες τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες δοκιμές, η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μια μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου, ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου. Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.

Αυτές οι μελέτες δεν έδειξαν σημαντικά ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και στη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, τα αποτελέσματα αυτά είναι επίσης σχετικά και για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II.

Οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δεν πρέπει συνεπώς να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μια μελέτη που σχεδιάστηκε για να εξετάσει το όφελος από την προσθήκη αλισκιρένης σε μία καθιερωμένη θεραπεία με έναν αναστολέα του MEA ή με έναν αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο, ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Οι θάνατοι καρδιαγγειακής αιτιολογίας και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα που παρουσίαζαν ενδιαφέρον (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία), αναφέρθηκαν πιο συχνά στην ομάδα της αλισκιρένης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Λερκανιδιπίνη

Η λερκανιδιπίνη είναι ένας ανταγωνιστής ασβεστίου της ομάδας των διυδροπυριδινών και αναστέλλει τη διαμεμβρανική είσοδο του ασβεστίου στον καρδιακό και στο λείο μυ. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης οφείλεται σε μια άμεση επίδραση χάλασης στον αγγειακό λείο μυ, μειώνοντας έτσι τις ολικές περιφερικές αντιστάσεις. Παρά τη βραχεία φαρμακοκινητική ημίσεια ζωή της στο πλάσμα, η λερκανιδιπίνη διαθέτει παρατεταμένη αντιυπερτασική δραστηριότητα λόγω του υψηλού συντελεστή δέσμευσης στην κυτταρική μεμβράνη, και στερείται αρνητικής ινότροπης δράσης εξαιτίας της υψηλής αγγειακής εκλεκτικότητάς της.

Επειδή η έναρξη της αγγειοδιαστολής που προκαλεί η λερκανιδιπίνη είναι βαθμιαία, σπάνια παρατηρήθηκε οξεία υπόταση με ανακλαστική ταχυκαρδία σε υπερτασικούς ασθενείς.

Όπως και στις άλλες ασύμμετρες 1,4 διυδροπυριδίνες, η αντιυπερτασική δράση της λερκανιδιπίνης οφείλεται κυρίως στο (S)-εναντιομερές της.

Εναλαπρίλη/Λερκανιδιπίνη

Ο συνδυασμός αυτών των ουσιών έχει αθροιστική αντιυπερτασική επίδραση, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό από το κάθε συστατικό μεμονωμένα.

- Zaneril 10mg/10mg

Σε μια κύρια διπλά τυφλή, με περαιτέρω προσθήκη (add-on) κλινική δοκιμή φάσης III που διεξήχθη σε 342 μη ανταποκρινόμενους ασθενείς 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 5,4 mmHg μεγαλύτερη με το συνδυασμό εναλαπρίλης 10 mg/λερκανιδιπίνης 10 mg από ότι μόνο με τη λερκανιδιπίνη 10 mg μετά από 12 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας (-7,7 mmHg έναντι -2,3 mmHg, $p<0,001$). Επίσης η μείωση της ελάχιστης διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση ήταν 2,8 mmHg μεγαλύτερη με το συνδυασμό σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία (-7,1 mmHg έναντι -4,3 mmHg, $p<0,001$). Τα ποσοστά των ανταποκρινόμενων ασθενών ήταν σημαντικά υψηλότερα με τη θεραπεία συνδυασμού παρά με τη μονοθεραπεία: 41% έναντι 24% ($p<0,001$) για τη συστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση και 35% έναντι 24% ($p=0,032$) για τη διαστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση. Ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών σε θεραπεία συνδυασμού εμφάνισε ομαλοποίηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση (39% έναντι 22%, $p<0,001$) και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση (29% έναντι 19%, $p=0,023$) σε σύγκριση με τους ασθενείς σε μονοθεραπεία. Στην ανοικτής επισήμανσης μακροχρόνιας παρακολούθησης φάση αυτής της μελέτης επιτράπη η τιτλοποίηση στο συνδυασμό εναλαπρίλης 20 mg/λερκανιδιπίνης 10 mg εάν η αρτηριακή πίεση παρέμενε $>140/90$ mmHg: η τιτλοποίηση έγινε σε 133/221 ασθενείς και η διαστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση ομαλοποιήθηκε μετά την τιτλοποίηση στο 1/3 αυτών των περιπτώσεων.

- Zaneril 20mg/10mg

Σε μια κύρια διπλά τυφλή, με περαιτέρω προσθήκη (add-on) κλινική δοκιμή φάσης III, που διεξήχθη σε 327 μη ανταποκρινόμενους ασθενείς σε εναλαπρίλη 20 mg (οριζόμενο ως διαστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση (SDBP) 95-114 και συστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση (SSBP) 140-189 mmHg), οι ασθενείς που έλαβαν εναλαπρίλη 20 mg/λερκανιδιπίνη 10 mg πέτυχαν μια σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της ελάχιστης συστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση σε σχέση με αυτούς που έλαβαν μονοθεραπεία (-9,8 έναντι -6,7 mmHg, $p=0,013$) και της ελάχιστης διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση (-9,2 έναντι -7,5 mmHg, $p=0,015$). Τα ποσοστά των ανταποκρινόμενων ασθενών δεν ήταν σημαντικά υψηλότερα με τη θεραπεία συνδυασμού από ότι με τη μονοθεραπεία (53% έναντι 43%, $p=0,076$ για τη διαστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση και 41% έναντι 33%, $p=0,116$ για την συστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση) και ένα όχι σημαντικά υψηλότερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού εμφάνισε ομαλοποίηση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση (48% έναντι 37%, $p=0,055$) και της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση (33% έναντι 28%, $p=0,325$) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία.

- Zaneril 20mg/20mg

Σε μία τυχαίοποιημένη διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και δραστικό φάρμακο μελέτη με παραγοντικό σχεδιασμό που διεξήχθη σε 1.039 ασθενείς με μέτρια υπέρταση (οριζόμενη ως διαστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση στο ιατρείο 100-109 mmHg, συστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση στο ιατρείο <180 mmHg και διαστολική αρτηριακή πίεση στο σπίτι ≥ 85 mmHg), οι ασθενείς σε εναλαπρίλη 20 mg/λερκανιδιπίνη 20 mg είχαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις στη συστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση και τη διαστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση στο ιατρείο και στο σπίτι σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($P<0,001$). Κλινικά σημαντικές διαφορές στη μεταβολή από την αρχική τιμή της ελάχιστης τιμής της διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση στο ιατρείο παρατηρήθηκαν μεταξύ της θεραπείας συνδυασμού 20 mg/20 mg (-15,2 mmHg, $n=113$) σε σύγκριση με τη μεμονωμένη χορήγηση εναλαπρίλης 20 mg (-11,3 mmHg, $P=0,004$, $n=113$) ή με τη μεμονωμένη χορήγηση λερκανιδιπίνης 20 mg (-13,0 mmHg, $P=0,092$, $n=113$). Ομοίως, κλινικά σημαντικές διαφορές στη μεταβολή από την αρχική τιμή της ελάχιστης τιμής της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση στο ιατρείο παρατηρήθηκαν μεταξύ της θεραπείας συνδυασμού, 20mg/20mg (-19,2 mmHg) σε σύγκριση με τη μεμονωμένη χορήγηση λερκανιδιπίνης 20 mg (-13,0 mmHg, $P=0,002$) ή τη μεμονωμένη χορήγηση εναλαπρίλης 20 mg (-15,3 mmHg, $P=0,055$). Κλινικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν επίσης στη συστολική και τη διαστολική αρτηριακή πίεση στο σπίτι. Μία σημαντική αύξηση στα ποσοστά των ανταποκρινόμενων ασθενών για τη διαστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση (75%) και τη συστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση (71%) παρατηρήθηκε με τη θεραπεία συνδυασμού 20mg/20mg έναντι του εικονικού φαρμάκου ($P<0,001$) και των δύο μονοθεραπειών ($P<0,01$). Η ομαλοποίηση της αρτηριακής πίεσης επιτεύχθηκε

από υψηλότερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού 20 mg/20 mg (42%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (22%).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Δεν έχουν παρατηρηθεί φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις κατά την ταυτόχρονη χορήγηση εναλαπρίλης και λερκανιδιπίνης.

Φαρμακοκινητική της εναλαπρίλης

Απορρόφηση

Η από στόματος χορηγούμενη εναλαπρίλη απορροφάται ταχέως 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 στόματος χορηγούμενη μηλεϊνική εναλαπρίλη είναι περίπου 60%. Η απορρόφηση της από στόματος χορηγούμενης εναλαπρίλης δεν επηρεάζεται από την παρουσία τροφής στο γαστρεντερικό σωλήνα.

Κατανομή

Μετά την απορρόφηση, η από στόματος χορηγούμενη εναλαπρίλη υδρολύεται ταχέως και εκτεταμένα στην εναλαπριλάτη, έναν ισχυρό αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της εναλαπριλάτης στον ορό εμφανίζονται περίπου 4 ώρες μετά την από στόματος χορήγηση μηλεϊνικής εναλαπρίλης. Ο αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής της συσσώρευσης εναλαπριλάτης μετά τη χορήγηση από στόματος πολλαπλών δόσεων εναλαπρίλης είναι 11 ώρες. Σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, οι συγκεντρώσεις εναλαπριλάτης στον ορό σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκαν μετά από τέσσερις ημέρες θεραπείας.

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

Βιομετασχηματισμός

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

Αποβολή

Η απέκκριση 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 δυσλειτουργία

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

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

Γαλουχία

Μετά από μία εφάπαξ από στόματος δόση 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 διάφορες χρονικές στιγμές κατά τη διάρκεια του 24ώρου. Χρησιμοποιώντας τα δεδομένα των μέγιστων τιμών των επιπέδων στο γάλα, η εκτιμηθείσα 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 εναλαπρίλη από στόματος χορηγούμενη για 11 μήνες είχε μέγιστη τιμή επιπέδων εναλαπρίλης

στο γάλα 2 µg/L 4 ώρες μετά τη δόση και μέγιστη τιμή επιπέδων εναλαπριλάτης 0,75 µg/L περίπου 9 ώρες μετά τη δόση. Η συνολική ποσότητα εναλαπρίλης και εναλαπριλάτης η οποία μετρήθηκε στο γάλα κατά τη διάρκεια του 24ώρου ήταν 1,44 µg/L και 0,63 µg/L γάλακτος, αντίστοιχα. Τα επίπεδα της εναλαπριλάτης 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 στόματος χορήγηση και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται περίπου σε 1,5 με 3 ώρες.

Τα δύο εναντιομερή της λερκανιδιπίνης επιδεικνύουν παρόμοιο προφίλ επιπέδων στο πλάσμα: ο χρόνος επίτευξης της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα είναι ίδιος και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα και η AUC είναι, κατά μέσο όρο 1,2 φορές υψηλότερες για το (S)-εναντιομερές. Οι χρόνοι ημίσειας ζωής της αποβολής των δύο εναντιομερών είναι ουσιαστικά ίδιοι. "In vivo" δεν παρατηρήθηκε μετατροπή του ενός εναντιομερούς στο άλλο.

Εξαιτίας του υψηλού μεταβολισμού πρώτης διόδου, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της από στόματος χορηγούμενης λερκανιδιπίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο μαζί με τροφή είναι περίπου 10%. Ωστόσο η βιοδιαθεσιμότητα κατά τη λήψη σε υγιείς εθελοντές σε συνθήκες νηστείας μειώνεται στο 1/3.

Η διαθεσιμότητα της λερκανιδιπίνης μετά την από 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 στα όργανα είναι γρήγορη και εκτεταμένη.

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

Βιομετασχηματισμός

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

"In vitro" πειράματα με ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια έδειξαν ότι η λερκανιδιπίνη παρουσιάζει κάποιο βαθμό αναστολής των δύο ενζύμων CYP3A4 και CYP2D6 σε συγκεντρώσεις 160 και 40 φορές υψηλότερες από τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα που επιτυγχάνονται μετά από δόση 20 mg.

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

Αποβολή

Η αποβολή ουσιαστικά γίνεται με βιομετασχηματισμό.

Ένας μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής έχει υπολογισθεί σε 8–10 ώρες, και λόγω της υψηλής δέσμευσης από τα λιπίδια της μεμβράνης, η θεραπευτική δράση διαρκεί 24 ώρες. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση μετά από επανειλημμένη χορήγηση.

Γραμμικότητα/Μη-γραμμικότητα

Τα επίπεδα της λερκανιδιπίνης στο πλάσμα μετά από την από στόματος χορήγηση της λερκανιδιπίνης

δεν είναι ευθέως ανάλογα της δοσολογίας (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 η αναλογία 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. Αντιστοίχως, η διαθεσιμότητα αυξάνεται με την αύξηση της δοσολογίας.

Ειδικοί πληθυσμοί

Έχει δειχθεί ότι η φαρμακοκινητική συμπεριφορά της λερκανιδιπίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ή ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία είναι παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε στο γενικό πληθυσμό ασθενών. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση τα επίπεδα του φαρμάκου ήταν υψηλότερα (περίπου 70%). Σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα της λερκανιδιπίνης πιθανόν να είναι αυξημένη 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 στόματος χορήγηση για διάστημα έως και 3 μήνες και σε δύο δοκιμασίες γονοτοξικότητας. 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 μη 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 τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα υποδεικνύουν ότι η εναλαπρίλη δεν έχει επίδραση στην γονιμότητα και στην αναπαραγωγική ικανότητα 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 εμφάνισης θανάτων των νεογνών επίμυων κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

Η ουσία έχει αποδειχθεί ότι διαπερνά τον πλακούντα και απεκκρίνεται στο γάλα. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ως κατηγορία, έχει παρατηρηθεί ότι επάγουν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τα τελευταία στάδια της ανάπτυξης του εμβρύου, που επιφέρουν εμβρυικούς θανάτους και συγγενείς 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 MEA στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης του εμβρύου και μερικώς με την ισχαιμία που προκύπτει από την υπόταση της μητέρας και από τη μείωση της εμβρυοπλακουντιακής αιματικής ροής και της μεταφοράς οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών στο έμβρυο.

Λερκανιδιπίνη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα. Οι σχετικές 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 γονιμότητα και η γενική αναπαραγωγική λειτουργία στους επίμυες δεν επηρεάστηκε από τη θεραπεία με λερκανιδιπίνη, ωστόσο σε υψηλές δόσεις προκάλεσε σε επίμυες αποβολές προ- και μετά την εμφύτευση καθώς και καθυστερημένη ανάπτυξη του εμβρύου. Δεν υπήρξαν ενδείξεις

τερατογόνου επίδρασης σε επίμυες και κουνέλια, όμως άλλες διυδροπυριδίνες έχει αποδειχθεί ότι είναι τερατογόνες σε ζώα. Όταν η λερκανιδιπίνη χορηγήθηκε σε υψηλές δόσεις κατά τη διάρκεια του τοκετού (12 mg/kg/ημέρα) προκάλεσε δυστοκία.

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Λακτόζη μονοϋδρική

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Αμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατρίουχο (Τύπου Α)

Ποβιδόνη Κ30

Νάτριο ανθρακικό όξινο

Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη λεπτού υμενίου:

Υπρομελλόζη 5 cP

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000

Τάλκης

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

Κυψέλες (blister) από πολυαμίδιο-αλουμίνιο- πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC)/αλουμίνιο.

Συσκευασίες 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

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Recordati Hellas Pharmaceuticals AE

Ζωοδόχου Πηγής 7

152 31 Χαλάνδρι

Ελλάδα

Τηλέφωνο: : +30210 6773822
Φαξ: : +30210 6773874

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

20449

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Φεβρουαρίου 2009
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 8 Ιουλίου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

30/07/2021

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zaneril 20 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg μηλεϊνικής εναλαπρίλης (που αντιστοιχούν σε 15,29 mg εναλαπρίλης) και 10 mg υδροχλωρικής λερκανιδιπίνης (που αντιστοιχούν σε 9,44 mg λερκανιδιπίνης).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 92,0 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Κίτρινα, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία των 8,5 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ασθενείς, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με εναλαπρίλη 20 mg ως μονοθεραπεία.

Ο σταθερός συνδυασμός Zaneril 20 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 εναλαπρίλη 20 mg ως μονοθεραπεία θα πρέπει είτε να γίνεται τιτλοποίηση σε υψηλότερες δόσεις εναλαπρίλης ως μονοθεραπεία είτε να γίνεται μετάβαση σε σταθερό συνδυασμό Zaneril 20 mg/10 mg.

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

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι ένα δισκίο μια φορά ημερησίως τουλάχιστον 15 λεπτά πριν από τα γεύματα.

Ηλικιωμένοι:

Η δόση πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία του ασθενή (βλ. 'Χρήση σε νεφρική δυσλειτουργία').

Νεφρική δυσλειτουργία:

Το Zaneril αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) ή σε ασθενείς που υποβάλλονται 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.

Ηπατική δυσλειτουργία:

Το Zaneril αντενδείκνυται σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται κατά την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Zaneril στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη της υπέρτασης.

Τρόπος χορήγησης

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από το χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος:

- Η θεραπεία πρέπει να χορηγείται κατά προτίμηση το πρωί τουλάχιστον 15 λεπτά πριν από το πρόγευμα.
- Αυτό το προϊόν δεν πρέπει να χορηγείται μαζί με χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία σε οποιονδήποτε αναστολέα του MEA ή αποκλειστή των διαύλων ασβεστίου της ομάδας των διυδροπυριδινών ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ιστορικό αγγειοοιδήματος που έχει συσχετιστεί με θεραπεία με αναστολέα του MEA
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοοίδημα
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6)
- Απόφραξη της οδού εκροής της αριστερής κοιλίας.
- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που δεν αντιμετωπίζεται με θεραπεία.
- Ασταθή στηθάγχη ή πρόσφατο (εντός 1 μηνός) έμφραγμα του μυοκαρδίου.
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 30 ml/min), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που υποβάλλονται σε διύλιση.
- Συγχορήγηση με:
 - ο ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5)
 - ο κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.5)
 - ο γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. παράγραφο 4.5)
- Ταυτόχρονη χρήση με θεραπεία σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης. Η εναλαπρίλη δεν πρέπει να ξεκινά ωρίτερα από 36 ώρες μετά την τελευταία δόση σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 4.5).

Η ταυτόχρονη χρήση του Zaneril με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συμπτωματική υπόταση

Η συμπτωματική υπόταση παρατηρείται σπανίως 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 εμέτου (βλ. παράγραφο 4.5). Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, με ή χωρίς σχετιζόμενη νεφρική δυσλειτουργία, έχει παρατηρηθεί συμπτωματική υπόταση. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς μεσοβαρότερο βαθμό καρδιακής ανεπάρκειας, όπως φαίνεται από τη χρήση υψηλών δόσεων διουρητικών της αγκύλης, την υπονατρίαμια ή τη λειτουργική νεφρική δυσλειτουργία. Στους ασθενείς αυτούς, η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται υπό ιατρική επίβλεψη και οι ασθενείς 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 σημαντική πτώση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Εάν εμφανιστεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση και, εάν κριθεί αναγκαίο, να του χορηγηθεί ενδοφλέβια έγχυση φυσιολογικού ορού. Μια παροδική υποτασική απόκριση δεν αποτελεί αντένδειξη στη χορήγηση περαιτέρω δόσεων, οι οποίες συνήθως μπορούν να χορηγηθούν χωρίς δυσκολία 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 αρτηριακής πίεσης 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 μείωση της δόσης και/ή διακοπή της χορήγησης του διουρητικού και/ή της εναλαπρίλης.

Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου

Η λερκανιδιπίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου (χωρίς βηματοδότη).

Δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας

Αν και οι αιμοδυναμικές ελεγχόμενες μελέτες δεν αποκάλυψαν βλάβη της κοιλιακής λειτουργίας, απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

Ισχαιμική καρδιοπάθεια

Έχει υποδειχθεί 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 σε αυτούς τους ασθενείς.

Ορισμένες διυδροπυριδίνες μπορεί σπάνια να οδηγήσουν σε προκάρδιο άλγος ή ασταθή στηθάγχη. Πολύ σπάνια, ασθενείς με προϋπάρχουσα στηθάγχη 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 νεφρική δυσλειτουργία

Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν ξεκινά η θεραπεία με εναλαπρίλη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου και της κρεατινίνης στον ορό αποτελεί μέρος της συνηθισμένης ιατρικής πρακτικής για αυτούς τους ασθενείς.

Έχουν υπάρξει αναφορές για νεφρική ανεπάρκεια σχετιζόμενη με την εναλαπρίλη, κυρίως σε ασθενείς μεσοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας. Εάν αναγνωριστεί εγκαίρως και αντιμετωπισθεί καταλλήλως, η νεφρική ανεπάρκεια όταν συνδέεται με τη θεραπεία με εναλαπρίλη είναι συνήθως αναστρέψιμη.

Ορισμένοι υπερτασικοί ασθενείς, χωρίς εμφανή προϋπάρχουσα νεφρική νόσο, έχουν εμφανίσει αυξήσεις της ουρίας και της κρεατινίνης στο αίμα όταν χορηγήθηκε εναλαπρίλη ταυτόχρονα με ένα διουρητικό. Μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δόσης της εναλαπρίλης και/ή διακοπή του διουρητικού. Η κατάσταση αυτή αυξάνει την πιθανότητα υποκείμενης στένωσης της νεφρικής αρτηρίας (βλ. παράγραφο 4.4 'Νεφραγγειακή υπέρταση').

Νεφραγγειακή υπέρταση

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για υπόταση και νεφρική ανεπάρκεια όταν ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή με στένωση της αρτηρίας μονήρους νεφρού λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ. Απώλεια της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να συμβεί και μόνο με ήπιες μεταβολές της κρεατινίνης στον ορό. Στους ασθενείς αυτούς, η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται υπό στενή ιατρική παρακολούθηση με χαμηλές δόσεις και προσεκτική τιτλοποίηση των δόσεων και παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Μεταμόσχευση νεφρού

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση της λερκανιδιπίνης ή της εναλαπρίλης σε ασθενείς που υπεβλήθησαν πρόσφατα σε μεταμόσχευση νεφρού. Συνεπώς δεν συνιστάται η θεραπεία με Zaneril.

Ηπατική ανεπάρκεια

Η αντιυπερτασική δράση της λερκανιδιπίνης μπορεί να ενισχυθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Σπάνια, οι αναστολείς του ΜΕΑ έχουν συσχετισθεί με ένα σύνδρομο που αρχίζει με χολοστατικό ίκτερο ή ηπατίτιδα και εξελίσσεται σε κεραυνοβόλο ηπατική νέκρωση και ορισμένες φορές σε θάνατο. Ο μηχανισμός αυτού του συνδρόμου δεν είναι κατανοητός. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του ΜΕΑ και εμφανίζουν ίκτερο ή σημαντική αύξηση των ηπατικών ένζυμων πρέπει να διακόπτουν τη λήψη του αναστολέα του ΜΕΑ και να λαμβάνουν την κατάλληλη ιατρική παρακολούθηση.

Περιτοναϊοδιύλιση

Η λερκανιδιπίνη έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη μη διαυγούς περιτοναϊκού εκκρίματος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊοδιύλιση. Η θολερότητα οφείλεται σε αυξημένη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων στο περιτοναϊκό έκκριμα. Μολονότι ο μηχανισμός δεν είναι γνωστός, η θολερότητα τείνει να υποχωρεί σύντομα μετά την διακοπή της λερκανιδιπίνης. Αυτή η συσχέτιση είναι σημαντικό να αναγνωριστεί καθώς το μη διαυγές περιτοναϊκό έκκριμα μπορεί λανθασμένα να θεωρηθεί λοιμώδης περιτονίτιδα με επακόλουθη περιττή νοσηλεία και εμπειρική χορήγηση αντιβιοτικού.

Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία

Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοπενία και αναιμία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και χωρίς άλλους παράγοντες επιπλοκών, η ουδετεροπενία εμφανίζεται σπάνια. Η εναλαπρίλη πρέπει να χρησιμοποιείται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς με αγγειακή νόσο του κολλαγόνου, σε αυτούς που λαμβάνουν θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, αλλοπουρινόλη, προκαϊναμίδη ή με συνδυασμό αυτών των παραγόντων επιπλοκών, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις προϋπάρχουσας νεφρικής δυσλειτουργίας. Ορισμένοι από αυτούς τους ασθενείς παρουσίασαν σοβαρές λοιμώξεις, οι οποίες σε ελάχιστες περιπτώσεις δεν ανταποκρίθηκαν σε εντατική θεραπεία με αντιβιοτικά. Εάν χρησιμοποιηθεί εναλαπρίλη σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του αριθμού των λευκοκυττάρων και πρέπει οι ασθενείς να καθοδηγούνται ώστε να αναφέρουν οποιαδήποτε ένδειξη λοίμωξης.

Υπερευαισθησία/αγγειονευρωτικό οίδημα

Αγγειονευρωτικό οίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, της γλώσσας, της επιγλωττίδας και/ή του λάρυγγα, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης της εναλαπρίλης. Αυτό μπορεί να εκδηλωθεί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Στις περιπτώσεις αυτές, η εναλαπρίλη πρέπει να διακόπτεται αμέσως και πρέπει να αρχίζει η κατάλληλη παρακολούθηση για να εξασφαλιστεί ότι τα συμπτώματα έχουν υποχωρήσει πλήρως πριν την έξοδο του ασθενή από το νοσοκομείο. Ακόμα και στις περιπτώσεις που το οίδημα αφορά μόνο τη γλώσσα, χωρίς αναπνευστική δυσχέρεια, οι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν παρατεταμένη παρακολούθηση καθώς η θεραπεία με αντιισταμινικά και κορτικοστεροειδή μπορεί να μην επαρκεί.

Πολύ σπάνια, έχουν αναφερθεί θάνατοι λόγω αγγειοοιδήματος που συσχετίστηκε με οίδημα του λάρυγγα ή οίδημα της γλώσσας. Ασθενείς στους οποίους έχει επηρεαστεί η γλώσσα, η επιγλωττίδα ή ο λάρυγγας είναι πιθανό να εμφανίσουν απόφραξη των αεραγωγών, ιδίως όσοι έχουν ιστορικό χειρουργικής επέμβασης στους αεραγωγούς.

Όταν εμπλέκονται η γλώσσα, η επιγλωττίδα ή ο λάρυγγας που είναι πιθανό να προκαλέσουν απόφραξη των αεραγωγών, πρέπει να χορηγείται άμεσα η κατάλληλη θεραπεία, που μπορεί να περιλαμβάνει υποδόριο διάλυμα επινεφρίνης 1: 1000 (0,3 ml έως 0,5 ml) και/ή να ληφθούν μέτρα για τη διασφάλιση ανοικτών αεραγωγών.

Έχει αναφερθεί ότι οι ασθενείς που ανήκουν στη μαύρη φυλή και λαμβάνουν αναστολείς του ΜΕΑ έχουν υψηλότερη επίπτωση αγγειοοιδήματος σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν ανήκουν στη μαύρη φυλή.

Οι ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος που δεν σχετίζεται με θεραπεία με αναστολέα του ΜΕΑ μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης αγγειοοιδήματος ενώ λαμβάνουν αναστολέα του ΜΕΑ (βλ. παράγραφο 4.3).

Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ με σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη αντενδείκνυται λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης αγγειοοιδήματος. Η θεραπεία με σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη δεν πρέπει να ξεκινά νωρίτερα από 36 ώρες μετά την τελευταία δόση εναλαπρίλης. Η θεραπεία με εναλαπρίλη δεν πρέπει να ξεκινά νωρίτερα από 36 ώρες μετά την τελευταία δόση

σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του ΜΕΑ με ρασεκαδοτρίλη, αναστολείς του mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμσιρόλιμους) και βιλνταγλιπτίνη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αγγειοοιδήματος (π.χ. διόγκωση των αεραγωγών ή της γλώσσας, με ή χωρίς αναπνευστική δυσλειτουργία) (βλ. παράγραφο 4.5). Πρέπει να δίδεται προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας με ρασεκαδοτρίλη, αναστολέα mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμσιρόλιμους) και βιλνταγλιπτίνη σε ασθενή ο οποίος ήδη λαμβάνει έναν αναστολέα του ΜΕΑ.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά την απευαισθητοποίηση σευμενόπτερα

Σπάνια, ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ κατά τη διάρκεια απευαισθητοποίησης στο δηλητήριο υμενόπτερων εμφάνισαν απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Οι αντιδράσεις αυτές αποφεύχθηκαν με προσωρινή διακοπή της θεραπείας με τον αναστολέα του ΜΕΑ πριν από κάθε απευαισθητοποίηση.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά τηναφαίρεση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) Σπάνια, ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ κατά τη διάρκεια αφαίρεσης λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) με θεϊκή δεξτράνη εμφάνισαν απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Αυτές οι αντιδράσεις αποφεύχθηκαν με προσωρινή διακοπή της θεραπείας με τον αναστολέα του ΜΕΑ πριν από κάθε αφαίρεση.

Υπογλυκαιμία

Οι διαβητικοί ασθενείς που λαμβάνουν από στόματος αντιδιαβητικούς παράγοντες ή ινσουλίνη και αρχίζουν να λαμβάνουν έναν αναστολέα του ΜΕΑ, πρέπει να ενημερώνονται ώστε να παρακολουθούν στενά το ενδεχόμενο υπογλυκαιμίας, ειδικά κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της συνδυασμένης χρήσης (βλ. παράγραφο 4.5).

Βήχας

Έχει αναφερθεί βήχας με τη χρήση αναστολέων του ΜΕΑ. Χαρακτηριστικά, ο βήχας είναι μη παραγωγικός, επίμονος και υποχωρεί μετά τη διακοπή της αγωγής. Ο βήχας που προκαλείται από τους αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ως μέρος της διαφορικής διάγνωσης του βήχα.

Χειρουργική επέμβαση/αναισθησία

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση ή κατά τη διάρκεια αναισθησίας με παράγοντες που προκαλούν υπόταση, η εναλαπρίλη παρεμποδίζει το σχηματισμό της αγγειοτενσίνης II δευτερογενώς της αντισταθμιστικής απελευθέρωσης ρενίνης. Εάν εμφανιστεί υπόταση και θεωρηθεί ότι οφείλεται σε αυτό το μηχανισμό, μπορεί να διορθωθεί με αύξηση του όγκου του αίματος.

Κάλιο ορού

Οι αναστολείς του ΜΕΑ μπορούν να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία καθώς αναστέλλουν την έκκριση της αλδοστερόνης. Η επίδραση αυτή δεν είναι συνήθως σημαντική σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Εντούτοις, σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία και/ή σε ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρώματα καλίου (συμπεριλαμβανομένων των υποκατάστατων άλατος), καλιοσυντηρητικά διουρητικά, τριμεθοπρίμη ή κο-τριμοξαζόλη επίσης γνωστή ως τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη και ιδιαίτερα ανταγωνιστές αλδοστερόνης ή αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, μπορεί να παρουσιαστεί υπερκαλιαιμία. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά και οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του ΜΕΑ, και το κάλιο του ορού και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Λίθιο

Ο συνδυασμός λιθίου και εναλαπρίλης γενικά δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS)

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρηνης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Διπλός αποκλεισμός

του RAAS μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων του ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρηνης ως εκ τούτου δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτή πρέπει να γίνεται μόνο υπό την επίβλεψη ειδικού και να υπόκειται σε συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς του ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δε πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Επαγωγείς του CYP3A4

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

Εθνοφυλετικές διαφορές

Όπως συμβαίνει και με άλλους αναστολείς του ΜΕΑ, η εναλαπρίλη φαίνεται να είναι λιγότερο αποτελεσματική στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς της μαύρης φυλής σε σύγκριση με ασθενείς που δεν ανήκουν στη μαύρη φυλή, πιθανώς λόγω του ότι τα επίπεδα ρενίνης στο πλάσμα είναι συχνά χαμηλότερα στον πληθυσμό των υπερτασικών της μαύρης φυλής.

Κύηση

Το Zaneril δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Η θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ, όπως η εναλαπρίλη, δεν 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 κύηση πρέπει να μεταβαίνουν σε εναλλακτική αγωγή με αντι-υπερτασικά τα οποία έχουν καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση στη διάρκεια της κύησης. Όταν διαγνωστεί κύηση, 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 δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης ή σε γυναίκες που ενδέχεται να μείνουν έγκυες (βλ. παράγραφο 4.6).

Γαλουχία

Η χρήση του Zaneril δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας (βλ. παράγραφο 4.6).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του συνδυασμού δεν έχει καταδειχθεί σε παιδιά.

Οινοπνευματώδη

Τα οινοπνευματώδη πρέπει να αποφεύγονται διότι μπορεί να ενισχύσουν τη δράση των αγγειοδιαστατικών αντιυπερτασικών φαρμάκων (βλ. παράγραφο 4.5).

Λακτόζη

Αυτό το φάρμακο περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης – γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν το Zaneril.

Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η αντιυπερτασική δράση του Zaneril μπορεί να ενισχυθεί 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

προϊόντος σταθερού συνδυασμού.

Μηλεϊνική εναλαπρίλη

Φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο αγγειοσπασμού

Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ με σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη αντενδείκνυται, καθώς αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειοσπασμού (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4).

Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ με ρασεκαδοτρίλη, αναστολείς mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμισιρόλιμους) και βιλνταγλιπτίνη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για αγγειοσπασμό (βλ. παράγραφο 4.4).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS)

Δεδομένα από κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων του ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ή αλίσκινης σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών όπως υπόταση, υπερκαλιαιμία και μειωμένη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνο παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος περιέχοντα κάλιο

Αν και τα επίπεδα καλίου του ορού συνήθως παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων, υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανισθεί σε μερικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εναλαπρίλη. Καλιοσυντηρητικά διουρητικά (π.χ. σπειρονολακτόνη, τριαμερένη, ή αμιλοριδία), συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος περιέχοντα κάλιο μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση του καλίου του ορού. Προσοχή πρέπει επίσης να δίδεται όταν η εναλαπρίλη συγχωρηγείται με άλλους παράγοντες οι οποίοι αυξάνουν το κάλιο του ορού, όπως τριμεθοπρίμη και κο-τριμοξαζόλη (τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη) καθώς η τριμεθοπρίμη είναι γνωστό ότι ενεργεί ως καλιοσυντηρητικό διουρητικό όπως η αμιλοριδία. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός της εναλαπρίλης με τα προαναφερθέντα φάρμακα δεν συνιστάται. Εάν η συγχωρήγηση ενδείκνυται, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού.

Κυκλοσπορίνη

Υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ με κυκλοσπορίνη. Συνιστάται η παρακολούθηση του καλίου του ορού.

Ηπαρίνη

Υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ με ηπαρίνη. Συνιστάται η παρακολούθηση του καλίου του ορού.

Διουρητικά (θειαζίδες ή διουρητικά της αγκύλης)

Προηγούμενη θεραπεία με υψηλές 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). Οι υποτασικές επιδράσεις μπορούν να μειωθούν με τη διακοπή του διουρητικού, με την αύξηση του όγκου ή με πρόσληψη άλατος ή με την έναρξη της θεραπείας με χαμηλή δόση εναλαπρίλης.

Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες

Η ταυτόχρονη χρήση αυτών των παραγόντων μπορεί να αυξήσει τις υποτασικές επιδράσεις της εναλαπρίλης. Η ταυτόχρονη χρήση με νιτρογλυκερίνη και άλλα νιτρώδη, ή άλλα αγγειοδιασταλτικά, μπορεί να μειώσει περαιτέρω την αρτηριακή πίεση.

Λίθιο

Αναστρέψιμες αυξήσεις των συγκεντρώσεων του λιθίου στον ορό και της τοξικότητας έχουν αναφερθεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση λιθίου με αναστολείς του ΜΕΑ. Η ταυτόχρονη χρήση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξήσει περαιτέρω τα επίπεδα του λιθίου και να ενισχύσει τον κίνδυνο τοξικότητας από λίθιο με αναστολείς του ΜΕΑ. Η χρήση της εναλαπρίλης με λίθιο δεν συνιστάται, αλλά εάν ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτικός

έλεγχος των επιπέδων του λιθίου στον ορό (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά/Αντιψυχωσικά/Αναισθητικά/Ναρκωτικά

Η ταυτόχρονη χρήση 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).

Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ) συμπεριλαμβανομένων των Εκλεκτικών Αναστολέων της Κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2)

Τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ) συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2) μπορεί να μειώσουν τη δράση των διουρητικών και άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων. Συνεπώς, η αντιυπερτασική δράση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ή των αναστολέων του ΜΕΑ μπορεί να εξασθενήσει από τα ΜΣΑΦ συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων COX-2.

Η συγχρόνηση των ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων COX-2) και των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ή των αναστολέων του ΜΕΑ έχει αθροιστική επίδραση στην αύξηση του καλίου στον ορό, και μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Αυτές οι επιδράσεις είναι συνήθως αναστρέψιμες. Σπάνια, μπορεί να παρουσιαστεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ιδιαίτερα σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (όπως οι ηλικιωμένοι ή οι ασθενείς με μειωμένο όγκο αίματος, συμπεριλαμβανομένων όσων ακολουθούν θεραπεία με διουρητικά). Συνεπώς, ο συνδυασμός πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και πρέπει να δίδεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας και περιοδικά στη συνέχεια.

Χρυσός

Σπάνιας 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.

Συμπαθομιμητικά

Τα συμπαθομιμητικά μπορεί να μειώσουν την αντιυπερτασική δράση των αναστολέων του ΜΕΑ.

Αντιδιαβητικά

Επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του ΜΕΑ και αντιδιαβητικών φαρμάκων (ινσουλίνες, από στόματος χορηγούμενοι υπογλυκαιμικοί παράγοντες) μπορεί να προκαλέσει αύξηση της επίδρασης 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 δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Οινοπνευματώδη

Τα οινοπνευματώδη ενισχύουν την υποτασική δράση των αναστολέων του ΜΕΑ.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ, θρομβολυτικά και β-αποκλειστές

Η εναλαπρίλη μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια ταυτόχρονα με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (σε καρδιολογικές δόσεις), θρομβολυτικά και β-αποκλειστές.

Λερκανιδιπίνη

Αντενδείξεις ταυτόχρονης χορήγησης

Αναστολείς του CYP3A4

Η λερκανιδιπίνη είναι γνωστό ότι μεταβολίζεται μέσω του ενζύμου CYP3A4, και ως εκ τούτου οι ταυτόχρονα χορηγούμενοι αναστολείς του CYP3A4 μπορεί να επιδράσουν στο μεταβολισμό και την

αποβολή της λερκανιδιπίνης.

Μια μελέτη αλληλεπίδρασης με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, την κετοконаζόλη, έχει δείξει αξιοσημείωτη αύξηση των επιπέδων της λερκανιδιπίνης στο πλάσμα (15 φορές αύξηση της AUC, και 8 φορές αύξηση της C_{max} για το ευτομερές S-λερκανιδιπίνη).

Η ταυτόχρονη συνταγογράφηση λερκανιδιπίνης με αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη, ερυθρομυκίνη, τρολεανδομυκίνη, κλαριθρομυκίνη) πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.3).

Κυκλοσπορίνη

Έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα τόσο της λερκανιδιπίνης όσο και της κυκλοσπορίνης κατόπιν ταυτόχρονης χορήγησης. 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 μεταβλήθηκαν, ενώ η AUC της κυκλοσπορίνης αυξήθηκε κατά 27%. Εντούτοις, η συγχορήγηση της λερκανιδιπίνης με κυκλοσπορίνη προκάλεσε κατά 3 φορές αύξηση των επιπέδων της λερκανιδιπίνης στο πλάσμα και κατά 21% αύξηση της AUC της κυκλοσπορίνης. Η κυκλοσπορίνη και η λερκανιδιπίνη δεν πρέπει να συγχορηγούνται (βλ. παράγραφο 4.3).

Γκρέιπφρουτ και χυμός γκρέιπφρουτ

Όπως και με άλλες διυδροπυριδίνες, η λερκανιδιπίνη είναι ευαίσθητη στην αναστολή του μεταβολισμού της από γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ, με αποτέλεσμα την αύξηση της συστηματικής της διαθεσιμότητας και της δρασης. Η λερκανιδιπίνη δεν πρέπει να λαμβάνεται με γκρέιπφρουτ και χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. παράγραφο 4.3).

Μη συνιστώμενη συγχορήγηση

Επαγωγείς του CYP3A4

Ταυτόχρονη χορήγηση λερκανιδιπίνης με επαγωγείς του CYP3A4, όπως αντιεπιληπτικά (π.χ. φαινοϊόλη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη) και ριφαμπικίνη, πρέπει να γίνεται με προσοχή, επειδή η αντιυπερτασική δράση μπορεί να μειωθεί και η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται συχνότερα από ότι συνήθως (βλ. παράγραφο 4.4).

Οινοπνευματώδη

Τα οινοπνευματώδη πρέπει να αποφεύγονται διότι μπορεί να ενισχύσουν τη δράση των αγγειοδιασταλτικών αντιυπερτασικών φαρμάκων (βλ. παράγραφο 4.4).

Προφυλάξεις συμπεριλαμβανομένης της προσαρμογής της δόσης

Υποστρώματα του CYP3A4

Απαιτείται προσοχή όταν η λερκανιδιπίνη συνταγογραφείται ταυτόχρονα με άλλα υποστρώματα του CYP3A4, όπως τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, αντιαρρυθμικά κατηγορίας III, όπως αμιωδαρόνη, κινιδίνη, σοταλόλη.

Μιδαζολάμη

Κατά τη συγχορήγησης της σε δόση 20 mg με μιδαζολάμη από στόματος 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 μεταβλήθηκαν.

Μετοπρολόλη

Κατά τη συγχορήγησης λερκανιδιπίνης με μετοπρολόλη, έναν β-αποκλειστή που αποβάλλεται κυρίως από το 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-αποκλειστές και ως εκ τούτου μπορεί να παρουσιαστεί και με άλλα φάρμακα αυτής της κατηγορίας. Κατά συνέπεια η λερκανιδιπίνη μπορεί να χορηγείται με ασφάλεια με β-αδρενεργικούς αποκλειστές, αλλά μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης.

Διγοξίνη

Ταυτόχρονη χορήγηση 20 mg λερκανιδιπίνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια θεραπεία με β-μεθυλδιγοξίνη δεν κατέδειξε καμία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση. Ωστόσο, παρουσιάστηκε μέση αύξηση κατά 33% της C_{max} της διγοξίνης, ενώ AUC και η νεφρική κάθαρση δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με διγοξίνη πρέπει να βρίσκονται υπό στενή κλινική παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας από διγοξίνη.

Συγχορήγηση με άλλα φάρμακα

Φλουοξετίνη

Μια μελέτη αλληλεπίδρασης με φλουοξετίνη (έναν αναστολέα του CYP2D6 και του CYP3A4), που διεξήχθη σε εθελοντές ηλικίας 65 ± 7 ετών (μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση (sd)), δεν έδειξε κλινικά συναφή μεταβολή στη φαρμακοκινητική της λερκανιδιπίνης.

Σιμετιδίνη

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

Σιμβαστατίνη

Όταν συγχορηγήθηκε 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 ενεργού μεταβολίτη της, β-υδροξυοξέος κατά 28%. Δεν είναι πιθανό αυτές οι μεταβολές να έχουν κλινική σημασία. Δεν αναμένεται αλληλεπίδραση όταν η λερκανιδιπίνη χορηγηθεί το πρωί και η σιμβαστατίνη το βράδυ, όπως ενδείκνυται γι' αυτό το φάρμακο.

Βαρφαρίνη

Η συγχορήγηση 20 mg λερκανιδιπίνης σε υγιείς εθελοντές σε κατάσταση νηστείας δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης.

Διουρητικά και αναστολείς του MEA

Η λερκανιδιπίνη έχει χορηγηθεί με ασφάλεια με διουρητικά και αναστολείς του MEA.

Άλλα φάρμακα που επηρεάζουν την αρτηριακή πίεση

Όπως για όλα τα αντιυπερτασικά φάρμακα, μπορεί να παρατηρηθεί αυξημένη υποτασική δράση όταν η λερκανιδιπίνη χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα για την αρτηριακή πίεση, όπως α-αποκλειστές για την θεραπεία των ουρολογικών συμπτωμάτων, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, νευροληπτικά. Αντιθέτως, μπορεί να παρατηρηθεί μειωμένη υποτασική δράση όταν χορηγείται ταυτόχρονα με κορτικοστεροειδή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Για την εναλαπρίλη

Η χρήση των αναστολέων του MEA (εναλαπρίλη) δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4.). Η χρήση των αναστολέων του MEA (εναλαπρίλη) αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς του MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν έχουν επιβεβαιωθεί, ωστόσο δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα μικρής αύξησης του κινδύνου. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με αναστολείς του MEA κρίνεται απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν κύηση πρέπει να μεταβαίνουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες με καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση στην κύηση. Όταν διαγνωσθεί κύηση, η θεραπεία με αναστολείς του MEA πρέπει να διακόπτεται

αμέσως, και, εάν ενδείκνυται, πρέπει να αρχίζει εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση σε αναστολείς του ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλ. παράγραφο 5.3). Έχει παρατηρηθεί ολιγοϋδράμνιο στη μητέρα, που αντανακλά πιθανώς τη μειωμένη νεφρική λειτουργία του εμβρύου και μπορεί να οδηγήσει σε συσπάσεις των άκρων, κρανιοπροσωπικές παραμορφώσεις και ανάπτυξη υποπλαστικού πνεύμονα. Εάν η έκθεση σε αναστολείς του ΜΕΑ έχει αρχίσει από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου. Τα βρέφη των οποίων οι μητέρες έλαβαν αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Για τη λερκανιδιπίνη

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της λερκανιδιπίνης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν τερατογόνες επιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.3), που έχουν όμως παρατηρηθεί με άλλες διυδροπυριδίνες. Η λερκανιδιπίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.4).

Για την εναλαπρίλη και τη λερκανιδιπίνη σε συνδυασμό

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της μηλεϊνικής εναλαπρίλης/ υδροχλωρικής λερκανιδιπίνης σε έγκυο γυναίκα. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το Zaneril δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στο δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο της κύησης. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

Θηλασμός

Για την εναλαπρίλη

Περιορισμένα δεδομένα φαρμακοκινητικής δείχνουν πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα (βλ. παράγραφο 5.2). Παρόλο που οι συγκεντρώσεις αυτές φαίνεται να μην είναι κλινικά σημαντικές, η χρήση της εναλαπρίλης κατά τη διάρκεια του θηλασμού δεν 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 της εναλαπρίλης σε μία θηλάζουσα μητέρα μπορεί να εξετάζεται εάν η θεραπεία είναι απαραίτητη για τη μητέρα και το παιδί παρακολουθείται για την εμφάνιση κάποιων ανεπιθύμητης ενέργειας.

Για τη λερκανιδιπίνη

Δεν είναι γνωστό εάν η λερκανιδιπίνη/οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η λερκανιδιπίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Για την εναλαπρίλη και τη λερκανιδιπίνη σε συνδυασμό

Συνεπώς, το Zaneril δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα για τη λερκανιδιπίνη. Σε κάποιους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αποκλειστές διαύλων ασβεστίου έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες βιοχημικές μεταβολές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων, οι οποίες μπορεί να μειώσουν την ικανότητα γονιμοποίησης. Σε περιπτώσεις όπου η επαναλαμβανόμενη *in vitro* γονιμοποίηση είναι ανεπιτυχής και όπου δεν μπορεί να βρεθεί κάποια άλλη αιτιολογία, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο να αποτελούν αιτία οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Zaneril έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, πρέπει να δίνεται προσοχή διότι μπορεί να εμφανιστούν ζάλη, εξασθένιση, κόπωση και σπινιάς υπνηλία (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια του Zaneril έχει αξιολογηθεί σε πέντε διπλά τυφλές ελεγχόμενες κλινικές μελέτες και σε δύο μακροχρόνιες ανοικτής επισήμανσης φάσεις επέκτασης. Συνολικά, 1.141 ασθενείς έχουν λάβει Zaneril σε δόση των 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg και 20 mg/20 mg. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία συνδυασμού ήταν παρόμοιες με εκείνες που έχουν ήδη παρατηρηθεί με το ένα ή το άλλο συστατικό ως μονοθεραπεία. Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Zaneril ήταν βήχας (4,03%), ζάλη (1,67%) και κεφαλαλγία (1,67%).

Σύνοψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον πίνακα που ακολουθεί, οι αναφερθείσες σε κλινικές μελέτες ανεπιθύμητες ενέργειες με το Zaneril 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg και 20 mg/20 mg για τις οποίες υπάρχει εύλογη αιτιολογική συσχέτιση καταγράφονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα εμφάνισης κατά MedDRA: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Όχι συχνές:	Θρομβοπενία
Σπάνιες:	Αιμοσφαιρίνη μειωμένη
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Σπάνιες:	Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Όχι συχνές:	Υπερκαλιαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Όχι συχνές:	Άγχος
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές:	Ζάλη, κεφαλαλγία
Όχι συχνές:	Ορθοστατική ζάλη
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Όχι συχνές:	Ίλιγγος
Σπάνιες:	Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	
Όχι συχνές:	Ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές	
Όχι συχνές:	Έξαψη, υπόταση
Σπάνιες:	Κυκλοφορική κατέρρευση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Συχνές:	Βήχας
Σπάνιες:	Ξηρότητα του φάρυγγα, στοματοφαρυγγικό άλγος
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Όχι συχνές:	Κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, ναυτία
Σπάνιες:	Δυσπεψία, οίδημα του χείλους, διαταραχή της γλώσσας, διάρροια, ξηροστομία, ουλίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Όχι συχνές:	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT), αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST)

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Όχι συχνές:	Ερύθημα
Σπάνιες:	Αγγειοοίδημα, οίδημα προσώπου, δερματίτιδα, εξάνθημα, κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Όχι συχνές:	Αρθραλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Όχι συχνές:	Πολλακιουρία
Σπάνιες:	Νυκτουρία, πολυουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Σπάνιες:	Στυτική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Όχι συχνές:	Εξασθένιση, κόπωση, αίσθηση θερμού, περιφερικό οίδημα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν μόνο σε έναν ασθενή αναφέρονται με συχνότητα σπάνια.

Επιπρόσθετες πληροφορίες για τα μεμονωμένα συστατικά

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με το ένα από τα δύο μεμονωμένα συστατικά (εναλαπρίλη ή λερκανιδιπίνη) μπορεί να είναι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και για το Zaneril, ακόμα και αν δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Εναλαπρίλη μεμονωμένα

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, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, μειωμένος αιματοκρίτης, θρομβοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, καταστολή του μυελού των οστών, πανκυτταροπενία, λεμφαδενοπάθεια, αυτοάνοσες νόσοι.

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

Μη γνωστές: σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH)

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:

Όχι συχνές: υπογλυκαιμία (βλ. παράγραφο 4.4)

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Συχνές: κατάθλιψη

Όχι συχνές: σύγχυση, νευρικότητα, αϋπνία

Σπάνιες: ανώμαλα όνειρα, διαταραχές ύπνου

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Πολύ συχνές: ζάλη

Συχνές: κεφαλαλγία, συγκοπή, μεταβολή της γεύσης

Όχι συχνές: υπνηλία, παραισθησία, ίλιγγος

Οφθαλμικές διαταραχές:

Πολύ συχνές: θαμπή όραση

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:

Όχι συχνές: εμβοές

Καρδιακές διαταραχές:

Συχνές: θωρακικό άλγος, διαταραχές του ρυθμού, στηθάγχη, ταχυκαρδία

Όχι συχνές: αίσθημα παλμών, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο*, πιθανόν δευτερογενώς ως προς την υπερβολική υπόταση σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4)

*Τα ποσοστά της επίπτωσης ήταν συγκρίσιμα με εκείνα των ομάδων ελέγχου εικονικού και δραστικού

φαρμάκου στις κλινικές δοκιμές.

Αγγειακές διαταραχές:

Συχνές: υπόταση (συμπεριλαμβανομένης της ορθοστατικής υπότασης)

Όχι συχνές: έξαψη, ορθοστατική υπόταση

Σπάνιες: φαινόμενο Raynaud

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:

Πολύ συχνές: βήχας

Συχνές: δύσπνοια

Όχι συχνές: ρινόρροια, φαρυγγολαρυγγικό άλγος και βράγχος φωνής, βρογχόσπασμος/άσθμα

Σπάνιες: διήθηση πνεύμονα, ρινίτιδα, αλλεργική κυψελιδίτιδα /ηωσινοφιλική πνευμονία

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

Πολύ συχνές: ναυτία

Συχνές: διάρροια, κοιλιακό άλγος

Όχι συχνές: ειλεός, παγκρεατίτιδα, έμετος, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, ανορεξία, ερεθισμός του στομάχου, ξηροστομία, πεπτικό έλκος

Σπάνιες: στοματίτιδα, αφθώδη έλκη, γλωσσίτιδα

Πολύ σπάνιες: εντερικό αγγειοίδημα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Σπάνιες: ηπατική ανεπάρκεια, ηπατίτιδα–είτε ηπατοκυτταρική είτε χολοστατική ,ηπατίτιδα συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής νέκρωσης, χολόσταση (συμπεριλαμβανομένου του ίκτερου)

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

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

Όχι συχνές: εφίδρωση, κνησμός, κνίδωση, αλωπεκία

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

Έχει αναφερθεί ένα σύμπλεγμα συμπτωμάτων που μπορεί να περιλαμβάνει κάποια ή όλα από τα ακόλουθα: 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: μυϊκές κράμπες

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: ανικανότητα

Σπάνιες: γυναικομαστία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Πολύ συχνές: εξασθένιση

Συχνές: κόπωση

Όχι συχνές: αίσθημα κακουχίας, πυρετός

Παρακλινικές εξετάσεις:

Συχνές: υπερκαλιαιμία, αυξήσεις της κρεατινίνης στον ορό

Όχι συχνές: αυξήσεις στην ουρία του αίματος, υπονατριαιμία
Σπάνιες: αύξηση των ηπατικών ενζύμων, αύξηση της χολερυθρίνης στον ορό.

Λερκανιδιπίνη μεμονωμένα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν πιο συχνά σε κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος είναι: περιφερικό οίδημα, κεφαλαλγία, έξαψη, ταχυκαρδία και αίσθημα παλμών.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Σπάνιες: υπερευαισθησία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Συχνές: κεφαλαλγία

Όχι συχνές: ζάλη

Σπάνιες: υπνηλία, συγκοπή

Καρδιακές διαταραχές:

Συχνές: ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών

Σπάνιες: στηθάγχη

Αγγειακές διαταραχές:

Συχνές: έξαψη

Όχι συχνές: υπόταση

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

Όχι συχνές: ναυτία, δυσπεψία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας,

Σπάνιες: έμετος, διάρροια

Μη γνωστές: υπερτροφία των σύλων¹, μη διαυγές περιτοναϊκό έκκριμα¹

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Μη γνωστές: τρανσαμινάση ορού αυξημένη¹

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Όχι συχνές: εξάνθημα, κνησμός

Σπάνιες: κνίδωση

Μη γνωστές: αγγειοοίδημα¹

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:

Όχι συχνές: μυαλγία

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:

Όχι συχνές: πολυουρία

Σπάνιες: πολλακιουρία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Συχνές: περιφερικό οίδημα

Όχι συχνές: εξασθένηση, κόπωση

Σπάνιες: θωρακικό άλγος

¹ανεπιθύμητες ενέργειες από αυθόρμητες αναφορές από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στη διεθνή αγορά.

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

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

στον ορό.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Τηλ: + 357 22608607

Φαξ: + 357 22608669

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, αναφέρθηκαν μερικές περιπτώσεις εκούσιας υπερδοσολογίας που χρειάστηκαν νοσηλεία με χορήγηση εναλαπρίλης/λερκανιδιπίνης σε δόσεις από 100 έως και 1.000 mg η καθεμία. Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν (μειωμένη συστολική αρτηριακή πίεση, βραδυκαρδία, ανησυχία, υπνηλία και πλευρικό άλγος) θα μπορούσαν να οφείλονται και στην ταυτόχρονη χορήγηση υψηλών δόσεων άλλων φαρμάκων (π.χ. β-αποκλειστών).

Συμπτώματα της υπερδοσολογίας με μεμονωμένη χορήγηση εναλαπρίλης και λερκανιδιπίνης:

Οι πιο έντονες εκδηλώσεις υπερδοσολογίας που έχουν αναφερθεί με εναλαπρίλη μέχρι σήμερα είναι σημαντική υπόταση (εμφανιζόμενη περίπου έξι ώρες έπειτα από τη λήψη των δισκίων), ταυτόχρονα με τον αποκλεισμό του συστήματος ρενίνης –αγγειοτενσίνης, και λήθαργος.

Τα συμπτώματα που συνδέονται με την υπερδοσολογία με αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να περιλαμβάνουν κυκλοφορική καταπληξία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, νεφρική ανεπάρκεια, υπεραερισμό, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, βραδυκαρδία, ζάλη, άγχος και βήχα.

Μετά τη λήψη εναλαπρίλης 300 mg και 440 mg έχουν αναφερθεί επίπεδα εναλαπρίλατης στον ορό 100 και 200 φορές υψηλότερα αντίστοιχα από αυτά που παρατηρούνται συνήθως μετά τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων.

Όπως και με άλλες διυδροπυριδίνες, η υπερδοσολογία με λερκανιδιπίνη προκαλεί υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή με σημαντική υπόταση και ανταντακλαστική ταχυκαρδία. Ωστόσο, σε πολύ υψηλές δόσεις, υπάρχει ενδεχόμενο απώλειας της περιφερικής επιλεκτικότητας, προκαλώντας βραδυκαρδία και αρνητική ινότροπο δράση. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με περιστατικά υπερδοσολογίας είναι η υπόταση, η ζάλη, η κεφαλαλγία και το αίσθημα παλμών.

Θεραπεία των περιπτώσεων υπερδοσολογίας με μεμονωμένη χορήγηση εναλαπρίλης και λερκανιδιπίνης:

Η συνιστώμενη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με εναλαπρίλη είναι η ενδοφλέβια έγχυση φυσιολογικού ορού. Αν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετείται σε ύπτια θέση προς αντιμετώπιση καταπληξίας. Μπορεί επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο έγχυσης αγγειοτενσίνης II και/ή ενδοφλέβιων κατεχολαμινών, εφόσον αυτά είναι διαθέσιμα. Εάν τα δισκία ελήφθησαν προσφάτως, πρέπει να ληφθούν μέτρα για την απομάκρυνση της μηλεϊνικής εναλαπρίλης (π.χ. έμετος, γαστρική πλύση, χορήγηση απορροφητικών σκευασμάτων ή θεικού νατρίου). Η εναλαπρίλατη 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 συγκεντρώσεις των ηλεκτρολυτών και της κρεατινίνης στον ορό πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς.

Με τη λερκανιδιπίνη, η κλινικά σημαντική υπόταση απαιτεί ενεργή καρδιαγγειακή υποστήριξη συμπεριλαμβανομένης της συχνής παρακολούθησης της καρδιακής και της αναπνευστικής λειτουργίας, της ανύψωσης των άκρων και της παρακολούθησης του όγκου των υγρών στην κυκλοφορία καθώς και της αποβολής ούρων.

Λαμβάνοντας υπόψη την παρατεταμένη φαρμακολογική δράση της λερκανιδιπίνης, είναι σημαντικό να παρακολουθείται επί 24 ώρες τουλάχιστον η καρδιαγγειακή κατάσταση του ασθενούς. Καθώς το προϊόν έχει μεγάλο βαθμό σύνδεσης με τις πρωτεΐνες, η διύλιση δεν είναι πιθανό να είναι αποτελεσματική. Οι ασθενείς στους οποίους αναμένεται μέτριου βαθμού έως σοβαρή δηλητηρίαση, πρέπει να παρακολουθούνται σε συνθήκες υψηλής φροντίδας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Κωδικός ATC: C09BB02

Το Zaneril είναι οσταθερός συνδυασμός ενός αναστολέα του ΜΕΑ (εναλαπρίλη) και ενός αποκλειστή των διαύλων ασβεστίου (λερκανιδιπίνη) δύο αντιυπερτασικών ουσιών με συμπληρωματικό μηχανισμό δράσης για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση.

Εναλαπρίλη

Η μηλεϊνική εναλαπρίλη είναι ένα μηλεϊνικό άλας της εναλαπρίλης, ενός παραγώγου αμινοξέων, της L-αλανίνης και της L-προλίνης. Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) είναι μια πεπτιδυλική διπεπτιδάση που καταλύει τη μετατροπή της αγγειοτενσίνης Ι στον αγγειοσυσπαστικό παράγοντα αγγειοτενσίνη II. Μετά την απορρόφηση, η εναλαπρίλη υδρολύεται σε εναλαπριλάτη, η οποία αναστέλλει το ΜΕΑ. Η αναστολή του ΜΕΑ έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της αγγειοτενσίνης II 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.

Καθώς το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης είναι ταυτόσημο με την κινινάση II, η εναλαπρίλη μπορεί επίσης να αναστείλει 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-αγγειοτενσίνης-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 ύπια όσο και σε όρθια θέση, χωρίς σημαντική αύξηση του καρδιακού ρυθμού.

Η συμπτωματική ορθοστατική υπόταση δεν είναι συχνή. Σε μερικούς ασθενείς η επίτευξη της βέλτιστης μείωσης της αρτηριακής πίεσης μπορεί να απαιτήσει θεραπεία μερικών εβδομάδων. Η απότομη διακοπή της εναλαπρίλης δεν έχει συσχετιστεί με ταχεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

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

Σε αιμοδυναμικές μελέτες σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση, η μείωση της αρτηριακής πίεσης συνοδεύτηκε από μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων με αύξηση της καρδιακής παροχής και μικρή ή καθόλου μεταβολή του καρδιακού ρυθμού. Μετά τη χορήγηση εναλαπρίλης, υπήρξε αύξηση της νεφρικής αιματικής ροής, ενώ ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης ήταν αμετάβλητος. Δεν υπήρξε ένδειξη κατακράτησης νατρίου ή ύδατος. Ωστόσο, σε ασθενείς με χαμηλό ρυθμό σπειραματικής

δίθησης 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 στα ούρα μετά από τη χορήγηση εναλαπρίλης.

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες δοκιμές, η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μια μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου, ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου. Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.

Αυτές οι μελέτες δεν έδειξαν σημαντικά ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και στη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, τα αποτελέσματα αυτά είναι επίσης σχετικά και για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II.

Οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δεν πρέπει συνεπώς να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μια μελέτη που σχεδιάστηκε για να εξετάσει το όφελος από την προσθήκη αλισκιρένης σε μία καθιερωμένη θεραπεία με έναν αναστολέα του MEA ή με έναν αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο, ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Οι θάνατοι καρδιαγγειακής αιτιολογίας και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα που παρουσίαζαν ενδιαφέρον (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία), αναφέρθηκαν πιο συχνά στην ομάδα της αλισκιρένης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Λερκανιδιπίνη

Η λερκανιδιπίνη είναι ένας ανταγωνιστής ασβεστίου της ομάδας των διυδροπυριδινών και αναστέλλει τη διαμεμβρανική είσοδο του ασβεστίου στον καρδιακό και στο λείο μυ. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης οφείλεται σε μια άμεση επίδραση χάλασης στον αγγειακό λείο μυ, μειώνοντας έτσι τις ολικές περιφερικές αντιστάσεις. Παρά τη βραχεία φαρμακοκινητική ημίσεια ζωή της στο πλάσμα, η λερκανιδιπίνη διαθέτει παρατεταμένη αντιυπερτασική δραστηριότητα λόγω του υψηλού συντελεστή δέσμευσης στην κυτταρική μεμβράνη, και στερείται αρνητικής ινότροπης δράσης εξαιτίας της υψηλής αγγειακής εκλεκτικότητάς της.

Επειδή η έναρξη της αγγειοδιαστολής που προκαλεί η λερκανιδιπίνη είναι βαθμιαία, σπάνια παρατηρήθηκε οξεία υπόταση με ανακλαστική ταχυκαρδία σε υπερτασικούς ασθενείς.

Όπως και στις άλλες ασύμμετρες 1,4 διυδροπυριδίνες, η αντιυπερτασική δράση της λερκανιδιπίνης οφείλεται κυρίως στο (S)-εναντιομερές της.

Εναλαπρίλη/Λερκανιδιπίνη

Ο συνδυασμός αυτών των ουσιών έχει αθροιστική αντιυπερτασική επίδραση, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό από το κάθε συστατικό μεμονωμένα.

- Zaneril 10mg/10mg

Σε μια κύρια διπλά τυφλή, με περαιτέρω προσθήκη (add-on) κλινική δοκιμή φάσης III που διεξήχθη σε 342 μη ανταποκρινόμενους ασθενείς 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 5,4 mmHg μεγαλύτερη με το συνδυασμό εναλαπρίλης 10 mg/λερκανιδιπίνης 10 mg από ότι μόνο με τη

λερκανιδιπίνη 10 mg μετά από 12 εβδομάδες διπλά τυφλής θεραπείας (-7,7 mmHg έναντι -2,3 mmHg, $p<0,001$). Επίσης η μείωση της ελάχιστης διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση ήταν 2,8 mmHg μεγαλύτερη με το συνδυασμό σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία (-7,1 mmHg έναντι -4,3 mmHg, $p<0,001$). Τα ποσοστά των ανταποκρινόμενων ασθενών ήταν σημαντικά υψηλότερα με τη θεραπεία συνδυασμού παρά με τη μονοθεραπεία: 41% έναντι 24% ($p<0,001$) για τη συστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση και 35% έναντι 24% ($p=0,032$) για τη διαστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση. Ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών σε θεραπεία συνδυασμού εμφάνισε ομαλοποίηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση (39% έναντι 22%, $p<0,001$) και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση (29% έναντι 19%, $p=0,023$) σε σύγκριση με τους ασθενείς σε μονοθεραπεία. Στην ανοικτής επισήμανσης μακροχρόνιας παρακολούθησης φάση αυτής της μελέτης επετράπη η τιτλοποίηση στο συνδυασμό εναλαπρίλης 20 mg/λερκανιδιπίνης 10 mg εάν η αρτηριακή πίεση παρέμενε $>140/90$ mmHg: η τιτλοποίηση έγινε σε 133/221 ασθενείς και η διαστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση ομαλοποιήθηκε μετά την τιτλοποίηση στο 1/3 αυτών των περιπτώσεων.

- Zaneril 20mg/10mg

Σε μια κύρια διπλά τυφλή, με περαιτέρω προσθήκη (add-on) κλινική δοκιμή φάσης III, που διεξήχθη σε 327 μη ανταποκρινόμενους ασθενείς σε εναλαπρίλη 20 mg (οριζόμενο ως διαστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση (SDBP) 95-114 και συστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση (SSBP) 140-189 mmHg), οι ασθενείς που έλαβαν εναλαπρίλη 20 mg/λερκανιδιπίνη 10 mg πέτυχαν μια σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της ελάχιστης συστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση σε σχέση με αυτούς που έλαβαν μονοθεραπεία (-9,8 έναντι -6,7 mmHg, $p=0,013$) και της ελάχιστης διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση (-9,2 έναντι -7,5 mmHg, $p=0,015$). Τα ποσοστά των ανταποκρινόμενων ασθενών δεν ήταν σημαντικά υψηλότερα με τη θεραπεία συνδυασμού από ότι με τη μονοθεραπεία (53% έναντι 43%, $p=0,076$ για τη διαστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση και 41% έναντι 33%, $p=0,116$ για την συστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση) και ένα όχι σημαντικά υψηλότερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού εμφάνισε ομαλοποίηση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση (48% έναντι 37%, $p=0,055$) και της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση (33% έναντι 28%, $p=0,325$) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία.

- Zaneril 20mg/20mg

Σε μία τυχαίοποιημένη διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και δραστικό φάρμακο μελέτη με παραγοντικό σχεδιασμό που διεξήχθη σε 1.039 ασθενείς με μέτρια υπέρταση (οριζόμενη ως διαστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση στο ιατρείο 100-109 mmHg, συστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση στο ιατρείο <180 mmHg και διαστολική αρτηριακή πίεση στο σπίτι ≥ 85 mmHg), οι ασθενείς σε εναλαπρίλη 20 mg/λερκανιδιπίνη 20 mg είχαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις στη συστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση και τη διαστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση στο ιατρείο και στο σπίτι σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($P<0,001$). Κλινικά σημαντικές διαφορές στη μεταβολή από την αρχική τιμή της ελάχιστης τιμής της διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση στο ιατρείο παρατηρήθηκαν μεταξύ της θεραπείας συνδυασμού 20 mg/20 mg (-15,2 mmHg, $n=113$) σε σύγκριση με τη μεμονωμένη χορήγηση εναλαπρίλης 20 mg (-11,3 mmHg, $P=0,004$, $n=113$) ή με τη μεμονωμένη χορήγηση λερκανιδιπίνης 20 mg (-13,0 mmHg, $P=0,092$, $n=113$). Ομοίως, κλινικά σημαντικές διαφορές στη μεταβολή από την αρχική τιμή της ελάχιστης τιμής της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση στο ιατρείο παρατηρήθηκαν μεταξύ της θεραπείας συνδυασμού, 20mg/20mg (-19,2 mmHg) σε σύγκριση με τη μεμονωμένη χορήγηση λερκανιδιπίνης 20 mg (-13,0 mmHg, $P=0,002$) ή τη μεμονωμένη χορήγηση εναλαπρίλης 20 mg (-15,3 mmHg, $P=0,055$). Κλινικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν επίσης στη συστολική και τη διαστολική αρτηριακή πίεση στο σπίτι. Μία σημαντική αύξηση στα ποσοστά των ανταποκρινόμενων ασθενών για τη διαστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση (75%) και τη συστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση (71%) παρατηρήθηκε με τη θεραπεία συνδυασμού 20mg/20mg έναντι του εικονικού φαρμάκου ($P<0,001$) και των δύο μονοθεραπειών ($P<0,01$). Η ομαλοποίηση της αρτηριακής πίεσης επιτεύχθηκε από υψηλότερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού 20 mg/20 mg (42%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (22%).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Δεν έχουν παρατηρηθεί φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις κατά την ταυτόχρονη χορήγηση εναλαπρίλης και λερκανιδιπίνης.

Φαρμακοκινητική της εναλαπρίλης

Απορρόφηση

Η από στόματος χορηγούμενη εναλαπρίλη απορροφάται ταχέως 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 στόματος χορηγούμενη μηλεϊνική εναλαπρίλη είναι περίπου 60%. Η απορρόφηση της από στόματος χορηγούμενης εναλαπρίλης δεν επηρεάζεται από την παρουσία τροφής στο γαστρεντερικό σωλήνα.

Κατανομή

Μετά την απορρόφηση, η από στόματος χορηγούμενη εναλαπρίλη υδρολύεται ταχέως και εκτεταμένα στην εναλαπριλάτη, έναν ισχυρό αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της εναλαπριλάτης στον ορό εμφανίζονται περίπου 4 ώρες μετά την από στόματος χορήγηση μηλεϊνικής εναλαπρίλης. Ο αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής της συσσώρευσης εναλαπριλάτης μετά τη χορήγηση από στόματος πολλαπλών δόσεων εναλαπρίλης είναι 11 ώρες. Σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, οι συγκεντρώσεις εναλαπριλάτης στον ορό σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκαν μετά από τέσσερις ημέρες θεραπείας.

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

Βιομετασχηματισμός

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

Αποβολή

Η απέκκριση 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 δυσλειτουργία

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

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

Γαλουχία

Μετά από μία εφάπαξ από στόματος δόση 20 mg σε πέντε γυναίκες μετά τον τοκετό, η μέση μέγιστη τιμή των επιπέδων εναλαπρίλης στο γάλα ήταν 1,7 µg/L (εύρος 0,54 έως 5,9 µg/L) εντός 4 έως 6 ωρών μετά τη δόση. Η μέση μέγιστη τιμή των επιπέδων της εναλαπριλάτης ήταν 1,7 µg/L (εύρος 1,2 έως 2,3 µg/L). Οι μέγιστες τιμές εμφανίστηκαν σε διάφορες χρονικές στιγμές κατά τη διάρκεια του 24ώρου. Χρησιμοποιώντας τα δεδομένα των μέγιστων τιμών των επιπέδων στο γάλα, η εκτιμηθείσα 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 εναλαπρίλη από στόματος χορηγούμενη για 11 μήνες είχε μέγιστη τιμή επιπέδων εναλαπρίλης στο γάλα 2 µg/L 4 ώρες μετά τη δόση και μέγιστη τιμή επιπέδων εναλαπριλάτης 0,75 µg/L περίπου 9 ώρες μετά τη δόση. Η συνολική ποσότητα εναλαπρίλης και εναλαπριλάτης η οποία μετρήθηκε στο γάλα κατά τη διάρκεια του 24ώρου ήταν 1,44 µg/L και 0,63 µg/L γάλακτος, αντίστοιχα. Τα επίπεδα της εναλαπριλάτης 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 στόματος χορήγηση και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται περίπου σε 1,5 με 3 ώρες.

Τα δύο εναντιομερή της λερκανιδιπίνης επιδεικνύουν παρόμοιο προφίλ επιπέδων στο πλάσμα: ο χρόνος επίτευξης της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα είναι ίδιος και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα και η AUC είναι, κατά μέσο όρο 1,2 φορές υψηλότερες για το (S)-εναντιομερές. Οι χρόνοι ημίσειας ζωής της αποβολής των δύο εναντιομερών είναι ουσιαστικά ίδιοι. "In vivo" δεν παρατηρήθηκε μετατροπή του ενός εναντιομερούς στο άλλο.

Εξαιτίας του υψηλού μεταβολισμού πρώτης διόδου, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της από στόματος χορηγούμενης λερκανιδιπίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο μαζί με τροφή είναι περίπου 10%. Ωστόσο η βιοδιαθεσιμότητα κατά τη λήψη σε υγιείς εθελοντές σε συνθήκες νηστείας μειώνεται στο 1/3.

Η διαθεσιμότητα της λερκανιδιπίνης μετά την από 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 στα όργανα είναι γρήγορη και εκτεταμένη.

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

Βιομετασχηματισμός

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

"In vitro" πειράματα με ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια έδειξαν ότι η λερκανιδιπίνη παρουσιάζει κάποιο βαθμό αναστολής των δύο ενζύμων CYP3A4 και CYP2D6 σε συγκεντρώσεις 160 και 40 φορές υψηλότερες από τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα που επιτυγχάνονται μετά από δόση 20 mg.

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

Αποβολή

Η αποβολή ουσιαστικά γίνεται με βιομετασχηματισμό.

Ένας μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής έχει υπολογισθεί σε 8–10 ώρες, και λόγω της υψηλής δέσμευσης από τα λιπίδια της μεμβράνης, η θεραπευτική δράση διαρκεί 24 ώρες. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση μετά από επανειλημμένη χορήγηση.

Γραμμικότητα/Μη-γραμμικότητα

Τα επίπεδα της λερκανιδιπίνης στο πλάσμα μετά από την από στόματος χορήγηση της λερκανιδιπίνης δεν είναι ευθέως ανάλογα της δοσολογίας (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 η αναλογία 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. Αντιστοίχως, η διαθεσιμότητα αυξάνεται με την αύξηση της δοσολογίας.

Ειδικοί πληθυσμοί

Έχει δειχθεί ότι η φαρμακοκινητική συμπεριφορά της λερκανιδιπίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ή ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία είναι παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε στο γενικό πληθυσμό ασθενών. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση τα επίπεδα του φαρμάκου ήταν υψηλότερα (περίπου 70%). Σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα της λερκανιδιπίνης πιθανόν να είναι αυξημένη 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 στόματος χορήγηση για διάστημα έως και 3 μήνες και σε δύο δοκιμασίες γονοτοξικότητας. 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 μη 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 τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα υποδεικνύουν ότι η εναλαπρίλη δεν έχει επίδραση στην γονιμότητα και στην αναπαραγωγική ικανότητα 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 εμφάνισης θανάτων των νεογνών επίμυων κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

Η ουσία έχει αποδειχθεί ότι διαπερνά τον πλακούντα και απεκκρίνεται στο γάλα. Οι αναστολές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ως κατηγορία, έχει παρατηρηθεί ότι επάγουν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τα τελευταία στάδια της ανάπτυξης του εμβρύου, που επιφέρουν εμβρυικούς θανάτους και συγγενείς 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-αγγειοτενσίνης του εμβρύου και μερικώς με την ισχαιμία που προκύπτει από την υπόταση της μητέρας και από τη μείωση της εμβρυοπλακουντιακής αιματικής ροής και της μεταφοράς οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών στο έμβryo.

Λερκανιδιπίνη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα. Οι σχετικές 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 γονιμότητα και η γενική αναπαραγωγική λειτουργία στους επίμυες δεν επηρεάστηκε από τη θεραπεία με λερκανιδιπίνη, ωστόσο σε υψηλές δόσεις προκάλεσε σε επίμυες αποβολές προ- και μετά την εμφύτευση καθώς και καθυστερημένη ανάπτυξη του εμβρύου. Δεν υπήρξαν ενδείξεις τερατογόνου επίδρασης σε επίμυες και κουνέλια, όμως άλλες διυδροπυριδίνες έχει αποδειχθεί ότι είναι τερατογόνες σε ζώα. Όταν η λερκανιδιπίνη χορηγήθηκε σε υψηλές δόσεις κατά τη διάρκεια του τοκετού (12 mg/kg/ημέρα) προκάλεσε δυστοκία.

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Λακτόζη μονοϋδρική

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο (Τύπου Α)

Ποβιδόνη Κ30

Νάτριο ανθρακικό όξινο

Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη λεπτού υμενίου:

Υπρομελλόζη 5 cP

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000

Τάλκης

Κίτρινο κινολίνης αργιλιούχος λάκα (E104)

Σιδήρου οξειδίου κίτρινο (E172)

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

Κυψέλες (blister) από πολυαμίδιο-αλουμίνιο- πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC)/αλουμίνιο.

Συσκευασίες 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

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Recordati Hellas Pharmaceuticals AE

Ζωοδόχου Πηγής 7

152 31 Χαλάνδρι

Ελλάδα

Τηλέφωνο: +30210 6773822

Φαξ: +30210 6773874

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

20450

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Φεβρουαρίου 2009

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 8 Ιουλίου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

30/07/2021