

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lercaton Plus 20 mg/10 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg enalapril-maleátot (megfelel 15,29 mg enalaprilnak) és 10 mg lercanidipin-hidrokloridot (megfelel 9,44 mg lercanidipinnek) tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 92,0 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Sárga, kerek, mindkét oldalán domború felületű filmtabletta, mérete: 8,5 mm.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Esszenciális hipertonia kezelésére azoknál a betegeknél, akiknek vérnyomása 20 mg enalapril monoterápiával nem kontrollálható megfelelően.

A fix hatóanyagtartalmú kombinációt tartalmazó Lercaton Plus 20 mg/10 mg filmtabletta nem alkalmazható a hipertonia kezdeti kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Azoknál a betegeknél, akiknek a vérnyomása 20 mg enalapril monoterápiával nem megfelelően kontrollálható, az enalapril monoterápia dózisa nagyobb dózissig titrálható, vagy át lehet váltani Lercaton Plus 20 mg/10 mg filmtabletta kezelésre.

Javasolható az összetevőkkel végzett egyéni dózistitrálás. Ha klinikai szempontból indokolt, fontolóra vehető a monoterápiáról a fix kombinációra való közvetlen átállítás is.

Adagolás

A javasolt dózis napi egy tablettát legalább 15 perccel étkezés előtt bevéve.

Idősek:

A dózist a beteg vesefunkciójának megfelelően kell beállítani (lásd az „Alkalmazás vesekárosodás esetén” című részt).

Vesekárosodás:

A Lercaton Plus alkalmazása ellenjavallt súlyos fokú vesekárosodásban (kreatinin clearance < 30 ml/perc) szenvedő betegek, illetve hemodializált betegek esetében (lásd a 4.3 és 4.4 pont). Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek kezelését különös elővigyázatossággal kell megkezdni.

Májkárosodás:

A Lercaton Plus alkalmazása súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél ellenjavallt. Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek kezelését különös elővigyázatossággal kell megkezdni.

Gyermekek és serdülők:

A Lercaton Plus-nak gyermekeknél és serdülőknél, hypertonia javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

Óvintézkedések a gyógyszer kezelése vagy alkalmazása előtt:

- a gyógyszert lehetőleg reggel, legalább 15 perccel reggeli előtt kell bevenni.
- a gyógyszert nem szabad grépfrútléval bevenni (lásd 4.3 és 4.5 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- Bármilyen ACE-gátlóval vagy dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolóval vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- ACE-gátló-kezeléssel összefüggésbe hozható angioödéma a kórtörténetben.
- Hereditár vagy idiopathiás angioödéma.
- A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont).
- Balkamra-kiáramlási pálya szűkülete.
- Kezeletlen pangásos szívelégtelenség.
- Instabil angina pectoris, vagy egy hónapon belül lezajlott myocardialis infarctus.
- Súlyos fokú májkárosodás.
- Súlyos fokú vesekárosodás (GFR < 30 ml/perc), a dializált betegeket is beleértve.
- Egyidejű alkalmazás az alábbi készítményekkel:
 - erős CYP3A4-inhibitorok (lásd 4.5 pont)
 - ciklosporin (lásd 4.5 pont)
 - grépfrút vagy grépfrútlé (lásd 4.5 pont)
- Szakubitril/valzartán egyidejű alkalmazása. Az enalapril-kezelést legkorábban 36 órával a szakubitril/valzartán utolsó adagját követően szabad elkezdni (lásd még 4.4 és 4.5 pont).

A Lercaton Plus egyidejű alkalmazása aliszkirén-tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Tünetekkel járó alacsony vérnyomás

Tünetekkel járó hypotonia ritkán jelentkezik szövődménymentes hypertoniás betegeknél. Nagyobb valószínűséggel jelentkezik hypotonia, azoknál az enalapril szedő betegeknél, akiknél volumenhiány lép fel például diuretikus kezelés, sószegény diéta, dialízis, hasmenés vagy hányás miatt (lásd 4.5 pont). Veseelégtelenséggel vagy anélkül jelentkező szívelégtelenségben szenvedő betegeknél tüneteket okozó hypotoniát figyeltek meg. Ez a legnagyobb valószínűséggel súlyosabb fokú szívelégtelenség esetén következik be, amire a nagy dózisú kacsdiuretikum alkalmazása, illetve hyponatraemia vagy funkcionális vesekárosodás jelenléte is utal. Ezeknél a betegeknél a terápiát orvosi felügyelet mellett kell megkezdeni, és a beteget az enalapril és/vagy a diuretikum dózisának módosítása után mindig szorosan követni kell. Hasonlóan kell eljárni ischaemiás szívbetegségben vagy cerebrovascularis betegségben szenvedő betegek esetében, akiknél a túlzott mértékű vérnyomásesés szívinfarktushoz vagy cerebrovascularis eseményhez vezethet.

Hypotonia kialakulásakor a beteget hanyatt kell fektetni, és szükség esetén intravénás infúzióban fiziológiás sóoldatot kell adni. Az átmeneti hypotonia nem képezi a további adagolás ellenjavallatát, így az adagolás tovább folytatható szokásos dózisban, amint a volumenexpanziót követően a vérnyomás helyreállt.

Egyes normál vagy alacsony vérnyomású, szívelégtelenségben szenvedő betegeknél az enalapril tovább csökkentheti a szisztémás vérnyomást. Erre a hatásra lehet előre számítani, így általában nem teszi szükségessé a kezelés megszakítását. Ha tünetekkel járó hypotonia jelentkezik, szükségessé válhat a diuretikum és/vagy az enalapril dózisának csökkentése és/vagy a kezelés felfüggesztése.

Sick sinus-szindróma

Elővigyázatossággal kell eljárni sick sinus-szindrómában szenvedő (pacemakerrel nem rendelkező) betegek lerkanidipin-kezelésekor.

Balkamrai funkciózavar

Bár hemodinamikailag ellenőrzött vizsgálatok nem tártak fel kamrai funkciókárosodást, a balkamrai funkciózavarban szenvedő betegeknél elővigyázatossággal kell eljárni.

Ischaemiás szívbetegség

Felmerült, hogy egyes rövid hatású dihidropiridinek alkalmazása összefüggésbe hozható az ischaemiás szívbetegségben szenvedő betegek cardiovascularis kockázatának fokozódásával. Bár a lerkanidipin hosszú hatású hatóanyag, ilyen betegeknél elővigyázatossággal kell eljárni.

Bizonyos dihidropiridinek adása ritkán praecordialis fájdalom vagy angina pectoris kialakulásához vezethet. Nagyon ritkán az eleve angina pectorisban szenvedő betegnél az ilyen rohamok gyakorisága, időtartama vagy súlyossága megnő. Izolált esetekben myocardialis infarctus is előfordulhat (lásd 4.8 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos fokú vesekárosodás esetén az enalapril-kezelést különös óvatossággal kell megkezdeni. Ezeknél a betegeknél a szérum kálium és kreatinin szintjének rendszeres ellenőrzése a szokásos orvosi gyakorlat részét képezi.

Főként azoknál az enalaprilal kezelt betegeknél számoltak be veseelégtelenség kialakulásáról, akik súlyos szívelégtelenségben vagy vesebetegségben szenvedtek, beleértve az arteria renalis stenosiszt. Ha időben felismerik és megfelelően kezelik, akkor az enalapril-kezeléssel összefüggésbe hozható veseelégtelenség általában reverzibilis.

Bizonyos hypertoniás, korábban vesebetegség szempontjából tünetmentes betegeknél az enalapril diuretikummal történő egyidejű alkalmazása a vér karbamid- és kreatininszintjének emelkedését okozta. Ekkor szükség lehet az enalapril dózisének csökkentésére és/vagy a diuretikumkezelés felfüggesztésére. Ilyen esetekben felmerül a háttérben fennálló arteria renalis stenosis lehetősége (lásd 4.4, „Renovascularis hypertonia” című rész).

Renovascularis hypertonia

Kétoldali arteria renalis stenosisban vagy szoliter vese arteriájának stenosisában szenvedő betegek ACE-gátló kezelése esetén fokozott a súlyos hypotonia és a veseelégtelenség kialakulásának kockázata. A vesefunkció leállása akár kismértékű szérumkreatininszint-változás mellett is bekövetkezhet. Ezeknél a betegeknél a kezelést szigorú orvosi felügyelet mellett, alacsony dózissal, óvatos titrálással és a vesefunkció monitorozásával kell elkezdni.

Vesetranszplantáció

A nemrégiben vesetranszplantáción átesett betegek körében nincs tapasztalat a lerkanidipin vagy az enalapril használatával kapcsolatban. Ezért a Lercaton Plus-kezelés nem javasolt.

Májelégtelenség

A lerkanidipin vérnyomáscsökkentő hatása májkárosodásban szenvedő betegeknél fokozottabb lehet. Az ACE-gátlóval végzett kezelés ritkán cholestaticus sárgasággal vagy hepatitiszsel kezdődő és fulmináns májnekrozissá fokozódó, esetenként halálos kimenetelű szindróma kialakulásához vezethet. E szindróma mechanizmusa nem tisztázott. Azoknál a betegeknél, akiknél az ACE-gátló-kezelés során sárgaság alakul ki vagy nagymértékben emelkednek a májenzim értékeik, az ACE-gátlót le kell állítani, és a beteg állapotát megfelelő orvosi felügyelet mellett nyomon kell követni.

Peritoneális dialízis

A peritoneális dialízist igénylő betegeknél a lerkanidipin zavaros peritoneális effluens kialakulásával hozható összefüggésbe. A zavarosság a peritoneális kifolyó oldatban a triglicerid-koncentráció megnövekedésének tulajdonítható. Bár a mechanizmus ismeretlen, a zavarosság a lerkanidipin-kezelés abbahagyása után hamarosan megszűnik. Fontos ennek az összefüggésnek a felismerése, mivel a zavaros peritoneális effluens tévesen fertőző peritonitis diagnózishoz, következőképpen sürgősen kórházi kezeléshez és empirikus antibiotikum-adagoláshoz vezethet.

Neutropaenia/agranulocytosis

ACE-gátlókkal kezelt betegeknél neutropaenia/agranulocytosis, thrombocytopenia és anaemia kialakulásáról számoltak be. A neutropaenia ritkán fordul elő normál veseműködésű és egyéb komplikációt jelentő tényezőkkel nem rendelkező betegeknél. Az enalapril csak rendkívül körültekintően szabad alkalmazni kollagén vascularis betegségben szenvedő, immunszuppresszív kezelésben részesülő, allopurinollal vagy prokainamiddal kezelt betegeknél vagy e komplikációt jelentő tényezők kombinációja esetén, különösen akkor, ha a beteg már korábban vesekárosodásban szenvedett. Néhány ilyen betegnél súlyos fertőzések is kialakultak, melyek egyes esetekben intenzív antibiotikum-kezelésre sem reagáltak. Amennyiben ezeknél a betegeknél enalapril-kezelést alkalmaznak, javasolt a fehérvérsejtszám rendszeres ellenőrzése, továbbá a beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy a fertőzés bármilyen jeléről azonnal számoljon be.

Túlérzékenység/angioneurotikus ödéma

ACE-gátló-kezelés – beleértve az enalapril-kezelést – kapcsán az arc, a végtagok, az ajak, a nyelv, a glottis és/vagy a gége angioneurotikus ödémájáról számoltak be. Ez a kezelés során bármikor bekövetkezhet. Ilyen esetekben az enalapril-kezelést azonnal fel kell függeszteni és a beteget megfelelően monitorozni kell annak érdekében, hogy a tünetek a beteg hazabocsátásáig teljesen megszűnjenek. Még a respirációs distressz nélkül jelentkező, csupán a nyelv duzzanatára korlátozódó esetekben is szükség lehet a beteg hosszas megfigyelésére, mivel az antihisztamin- és a kortikoszteroid-kezelés nem mindig elegendő.

Nagyon ritkán gége- vagy nyelvödémával járó, végzetes kimenetelű angioödémáról is beszámoltak. A nyelvet, a glottist vagy a gégét érintő duzzanat nagy valószínűséggel okoz légúti elzáródást, főként azoknál, akinek kórtörténetében légúti műtét szerepel.

A nyelv, a glottis vagy a gége érintettsége esetén – amikor fennáll a légúti elzáródás veszélye – azonnal meg kell kezdeni a megfelelő kezelést, például subcutan 1:1000 (0,3–0,5 ml) epinefrin-oldatot kell adni és/vagy biztosítani kell az átjárható légutakat.

ACE-gátlóval kezelt fekete bőrű betegek körében gyakrabban számoltak be angioödéma kialakulásáról, mint nem fekete bőrű betegek esetén.

Azoknál a betegeknél, akiknél angioödéma ACE-gátló-kezeléstől függetlenül is előfordult már, fokozott lehet az angioödéma kialakulásának kockázata az ACE-gátló alkalmazása során (lásd 4.3 pont).

Az ACE-gátlók szakubitril/valzartán-nal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt az angioödéma kialakulásának fokozott kockázata miatt. A szakubitril/valzartán-kezelést legkorábban 36 órával az enalapril utolsó adagját követően szabad elkezdni. Az enalapril-kezelést legkorábban 36 órával a szakubitril/valzartán utolsó adagját követően szabad elkezdni (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Az ACE-gátlók racekadotrillal, mTOR-gátlókkal (pl. sziirolimusz, everolimusz, temsziirolimusz) és vildagliptinnal történő egyidejű alkalmazása az angioödéma kialakulásának fokozott kockázatához vezethet (pl. a légutak vagy a nyelv duzzanata, légzőkárosodással vagy anélkül) (lásd 4.5 pont). A racekadotril-, mTOR-gátló- (pl. sziirolimusz, everolimusz, temsziirolimusz) és vildagliptin-kezelés megkezdésekor elővigyázatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik már ACE-gátló-kezelésben részesülnek.

Anafilaktoid reakciók rovarmérgek elleni deszenzitizációs kezelés során

Ritkán életveszélyes anafilaktoid reakciók fordultak elő a rovarmérgek elleni deszenzitizációs terápia és ACE-gátló egyidejű alkalmazása alatt. Ezek a reakciók elkerülhetők voltak, ha az egyes deszenzitizációs kezeléseket előtt átmenetileg felfüggesztették az ACE-gátló-kezelést.

Anafilaktoid reakciók LDL-aferezis alatt

ACE-gátlót szedő betegeknél ritkán életveszélyes anafilaktoid reakciók fordultak elő dextrán-szulfáttal végzett alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL)-aferezis során. Ezek a reakciók elkerülhetők voltak, ha az egyes aferezis kezeléseket előtt átmenetileg felfüggesztették az ACE-gátló-kezelést.

Hypoglykaemia

Orális antidiabetikummal vagy inzulinval kezelt cukorbeteg esetében az ACE-gátló-kezelés megkezdésekor a beteget szorosan monitorozni kell a hypoglykaemia szempontjából, főként a kombinált alkalmazás első hónapja során (lásd 4.5 pont).

Köhögés

ACE-gátlók alkalmazásával kapcsolatban köhögésről számoltak be. Ez jellegzetesen száraz, tartós és a gyógyszer elhagyásakor megszűnő köhögés. Az ACE-gátlók által kiváltott köhögést a köhögés differenciáldiagnosztikája során is figyelembe kell venni.

Műtét/anesztézia

Kiterjedt sebészeti beavatkozás vagy hypotoniát kiváltó gyógyszerekkel végzett anesztézia során az enalapril gátolja a kompenzációs reninfelszabadulás által kiváltott angiotenzin-II-képződést. Ha hypotonia lép fel, és vélhetően ez az oka, akkor volumenpótlással lehet korrigálni.

Szérumkáliumszint

Az ACE-gátlók hyperkalaemiát okozhatnak, mivel gátolják az aldoszteron felszabadulását. Ez a hatás az ép vesefunkciójú betegeknél általában nem jelentős. Hyperkalaemia azonban kialakulhat károsodott vesefunkciójú betegeknél és/vagy káliumpótlók (beleértve a sópótlókat), káliummegtakarító diuretikumok, trimetoprim vagy ko-trimoxazol, más néven trimetoprim/szulfametoxazol alkalmazásakor, továbbá különösen aldoszteron-antagonisták vagy angiotenzinreceptor-blokkolók alkalmazása esetén. Az ACE-gátló-kezelésben részesülő betegeknél a káliummegtakarító diuretikumok és angiotenzinreceptor-blokkolók alkalmazása esetén elővigyázatossággal kell eljárni, továbbá a szérumkáliumszint és a vesefunkció monitorozása szükséges (lásd 4.5 pont).

Lítium

A lítium és az enalapril egyidejű alkalmazása általában nem javasolt (lásd 4.5 pont).

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) kettős gátlása

Bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin-II-receptor blokkolók vagy az aliszkirén egyidejű alkalmazása fokozza a hypotonia, hyperkalaemia és csökkent veseműködés kockázatát (beleértve az akut veseelégtelenséget is), ezért a RAAS ACE-gátlók, angiotenzin-II-receptor-blokkolók vagy aliszkirén kombinált alkalmazásával történő kettős blokádja nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont). Ha a kettősblokad-kezelést abszolút szükségesnek ítélik, az csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolitszintek és a vérnyomás szoros monitorozása mellett történhet. Az ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók nem alkalmazhatók egyidejűleg diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél.

CYP3A4-induktorok

A CYP3A4-enzim-induktorok, például antikonvulzívumok (pl. fenitoin, karbamazepin) és a rifampicin csökkenthetik a lerkandipin plazmaszintjét, így a lerkandipin hatásossága a vártnál gyengébb lehet (lásd 4.5 pont).

Etnikai különbségek

A többi ACE-gátlóhoz hasonlóan, az enalapril is kevésbé hatékony vérnyomáscsökkentőnek bizonyulhat fekete bőrű betegek körében, mint a nem fekete bőrű egyéneknél, melynek oka feltehetően a fekete bőrű hypertoniás betegek populációjában nagyobb arányban előforduló alacsony plazmareninszint.

Terhesség

A Lercaton Plus alkalmazása nem javasolt terhesség alatt.

Az enalaprilhoz hasonló ACE-gátlóval történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ACE-gátlóval történő folyamatos kezelés nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek biztonságossága terhességben alátámasztott. Az ACE-gátló szedését azonnal abba kell hagyni, amennyiben terhességet állapítottak meg. Szükség esetén más, megfelelő kezelést kell elkezdni. (lásd 4.3 és 4.6 pont).

A lerkandipin alkalmazása szintén nem javasolt terhesség alatt, illetve fogamzóképes nők körében (lásd 4.6 pont).

Szoptatás

A Lercaton Plus alkalmazása nem javasolt a szoptatás alatt (lásd 4.6 pont).

Gyermekek

A kombináció biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták.

Alkohol

Az alkoholfogyasztás kerülendő, mivel fokozhatja az értágító hatásmechanizmusú antihypertensív gyógyszerek hatását (lásd 4.5 pont).

Laktóz

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáziányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Lercaton Plus antihypertensív hatását potenciózhatják más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek, például a diuretikumok, a béta-blokkolók, az alfa-blokkolók és egyéb hatóanyagok.

Ezen kívül a kombinált készítmény egyik vagy másik összetevőjével kapcsolatosan az alábbi interakciókat figyelték meg.

Enalapril-maleátAz angioödéma kialakulásának kockázatát növelő gyógyszerek

ACE-gátlók egyidejű alkalmazása szakubitril/valzartán-nal ellenjavallt az angioödéma kialakulásának fokozott kockázata miatt (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Az ACE-gátlók egyidejű alkalmazása racekadotrillal, mTOR-gátlókkal (pl. szirolimusz, everolimusz, temszirolimusz) és vildagliptinnel az angioödéma kialakulásának fokozott kockázatához vezethet (lásd 4.4 pont).

A renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer (RAAS) kettős gátlása

A klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin-II-receptor-blokkolók vagy aliszkirén kombinációjával történő kettős blokkádja nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hypotóniát, hyperkalaemiát és beszűkült veseműködést (beleértve az akut veseelégtelenséget is), mint a csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Káliummegtakarító diuretikumok, káliumpótlók vagy káliumtartalmú sópótlók

Bár a szérumban a káliumszintje általában a normáltartományon belül marad, egyes enalaprilal kezelt betegeknek hyperkalaemia fordulhat elő. A káliummegtakarító diuretikumok (pl. spironolakton, triamteren vagy amilorid), a káliumpótlók vagy a káliumtartalmú sópótlók a szérumban a káliumszintjének jelentős növekedését válthatják ki. Elővigyázatosság szükséges az enalapril egyéb, a szérumban a káliumszintet növelő készítményekkel történő együttes alkalmazásakor is, így például trimetoprimmel és ko-trimoxazzal (trimetoprim/szulfametoxazol) történő együttes alkalmazásakor, ugyanis ismert, hogy a trimetoprim a káliummegtakarító diuretikumokhoz, például az amiloridhoz hasonló hatást fejt ki. Ezért az enalapril együttes adása az említett gyógyszerekkel nem ajánlatos. Amennyiben az együttadás indokolt, megfelelő óvatossággal és a szérumban a káliumszint gyakori monitorozása mellett kell ezeket alkalmazni.

Ciklosporin

Az ACE-gátlók ciklosporinnal történő egyidejű alkalmazásakor hyperkalaemia fordulhat elő. Javasolt a szérumban a káliumszint monitorozása.

Heparin

Az ACE-gátlók heparinnal történő egyidejű alkalmazásakor hyperkalaemia fordulhat elő. Javasolt a szérumkáliumszint monitorozása.

Diuretikumok (tiazidok vagy kacsdiuretikumok)

Nagy dózisú diuretikummal végzett előzetes kezelés az enalapril-kezelés megkezdésekor volumenhiányt és a hypotonia kialakulásának kockázatát okozhatja. A vérnyomáscsökkentő hatás a diuretikum elhagyásával, a folyadék- vagy a sóbevitel növelésével vagy kis dózisban kezdett enalapril-kezeléssel csökkenthető.

Egyéb vérnyomáscsökkentő szerek

Az ilyen készítmények egyidejű alkalmazásakor fokozódhat az enalapril vérnyomáscsökkentő hatása. Nitroglicerinnel és más nitrátokkal vagy vazodilatátorokkal együtt adva tovább csökkenhet a vérnyomás.

Lítium

Lítium és ACE-gátlók egyidejű alkalmazása esetén a szérum lítium-koncentrációjának reverzibilis növekedését és a toxicitás reverzibilis fokozódását írták le. Tiazid diuretikumok egyidejű alkalmazása tovább növelheti a lítium-szintet és fokozhatja a lítium-toxicitás kockázatát ACE-gátlók egyidejű alkalmazása során. Az enalapril lítiummal történő egyidejű alkalmazása nem javasolt, ha azonban a kombinált alkalmazás indokolt, akkor a plazma lítium-szintjét gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Triciklusos antidepresszánsok/antipszichotikumok/anesztikumok/narkotikumok

Bizonyos anesztikumok, triciklusos antidepresszánsok és antipszichotikumok ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása tovább csökkentheti a vérnyomást (lásd 4.4 pont).

Nem-szteroid gyulladásgátló szerek (NSAID-ok) beleértve a szelektív ciklooxygenáz-2 (COX-2)-gátlókat

A nem-szteroid gyulladásgátló szerek (NSAID-ok), beleértve a szelektív ciklooxygenáz-2 (COX-2)-inhibitorokat, csökkenthetik a diuretikumok és más antihypertensív szerek hatását. Ezért az angiotenzin-II-receptor-antagonisták, illetve az ACE-gátlók hatását az NSAID-ok, beleértve a COX-2-gátlókat is, csökkenthetik.

Az NSAID-ok (beleértve a szelektív COX-2-gátlókat) egyidejű alkalmazása angiotenzin-II-receptor-antagonistával vagy ACE-gátlóval additívan növeli a szérumkáliumszintet, és a veseműködés károsodását okozhatja. Ezek a hatások általában reverzibilisek. Ritkán akut veseelégtelenség fordulhat elő, különösen vesekárosodásban szenvedő betegek (például idős, dehidrált vagy diuretikummal kezelt betegek) esetében. Ezért károsodott veseműködésű betegeknél ezt a kombinációt elővigyázatossággal kell alkalmazni. Ügyelni kell a betegek megfelelő hidráltási állapotára, és meg kell fontolni a vesefunkció monitorozását az együttes kezelés megkezdését követően, valamint a kezelés során rendszeres időközönként.

Arany

Ritkán, arany-injekciós (nátrium-aurotiomalát-) és egyidejű ACE-gátló-, például enalapril-kezelésben részesülő betegek esetében nitritoid reakciókról számoltak be (tünetei többek között az arc kivörösödése, émelygés, hányás és hypotonia).

Szimptomimetikumok

A szimpatomimetikumok csökkenthetik az ACE-gátlók vérnyomáscsökkentő hatását.

Antidiabetikumok

Epidemiológiai vizsgálatok arra utalnak, hogy az ACE-gátlók és antidiabetikumok (inzulinok és orális antidiabetikumok) egyidejű alkalmazása fokozhatja a vércukorszint-csökkentő hatást és hypoglykaemia kialakulásának veszélyével járhat. A jelenség előfordulása a kombinált kezelés első heteiben, illetve vesekárosodásban szenvedő betegeknél valószínűbb (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Alkohol

Az alkohol fokozza az ACE-gátlók hypotensív hatását.

Acetilszalicilsav, trombolitikumok és béta-blokkolók

Az enalapril biztonságosan alkalmazható egyidejűleg acetilszalicilsavval (kardiológiai dózistartományban), trombolitikumokkal és béta-blokkolókkal.

Lerkanidipin**Együttadásuk ellenjavallt****CYP3A4-inhibitorok**

A lerkanidipinről ismert, hogy a CYP3A4 enzim bontja le, ezért az egyidejűleg alkalmazott CYP3A4-gátlók befolyásolhatják a lerkanidipin metabolizmusát és kiválasztódását. Az erős CYP3A4-gátló ketokonazzal végzett egyik interakciós vizsgálat során a lerkanidipin plazmaszintjének jelentős növekedését (a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület, az AUC 15-szörös növekedését és az eutomer S-lerkanidipin c_{max} -értékének 8-szörös növekedését) figyelték meg.

Lerkanidipin és CYP3A4-gátlók (pl. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, eritromicin, troleandomicin, klaritromicin) egyidejű rendelése kerülendő (lásd 4.3 pont).

Ciklosporin

Egyidejű alkalmazásukat követően mind a lerkanidipin, mind a ciklosporin emelkedett plazmaszintjét figyelték meg. Egészséges fiatal önkéntesek bevonásával végzett vizsgálat során, amikor a ciklosporint a lerkanidipin alkalmazása után 3 órával adták be, a plazma lerkanidipin-szintje nem változott, azonban a ciklosporin AUC-értéke 27%-kal emelkedett. A lerkanidipin ciklosporinnal történő egyidejű alkalmazása, azonban a lerkanidipin plazmaszintjének 3-szörös emelkedését, míg, a ciklosporin AUC-értékének 21%-os növekedését okozta.

A ciklosporint és a lerkanidipint nem szabad egyidejűleg alkalmazni (lásd 4.3 pont).

Grépfrút vagy grépfrútlé

A többi dihidropiridin típusú szerhez hasonlóan, a grépfrút vagy grépfrútlé a lerkanidipin metabolizmusát is gátolhatja, ami megnöveli a lerkanidipin szisztémás hozzáférhetőségét és fokozza a hypotensív hatást.

A lerkanidipint nem szabad grépfrúttal vagy grépfrútlével bevenni (lásd 4.3 pont).

Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt**CYP3A4-induktorok**

A lerkanidipin CYP3A4-induktorokkal, például antikonvulzív szerekekkel (pl. fenitoin, fenobarbitál, karbamazepin), illetve rifampicinnel történő egyidejű alkalmazása körültekintést igényel, mivel az antihypertensív hatás csökkenhet, ezért a vérnyomást a szokásosnál gyakrabban kell ellenőrizni (lásd 4.4 pont).

Alkohol

Az alkoholfogyasztás kerülendő, mivel fokozhatja az értágító hatásmechanizmusú antihypertensív gyógyszerek hatását (lásd 4.4 pont).

Együttadásukkor elővigyázatossággal kell eljárni, beleértve a dózismódosítást is**A CYP3A4-enzimek szubsztrátjai**

Elővigyázatossággal kell eljárni a lerkanidipin és egyéb CYP3A4-szubsztrátok, például terfenadin, asztemizol, III. osztályú antiarrhythmás szerek (pl. amiodaron, kinidin, szotalol) egyidejű rendelése esetén.

Midazolám

Idős önkéntesek esetében az egyidejűleg *per os* adott 20 mg midazolám növelte (kb. 40%-kal) a lerkanidipin felszívódását és csökkentette a felszívódás sebességét (a t_{max} 1,75 órától 3 órára növekedett). A midazolám koncentrációja nem változott.

Metoprolol

Amikor a lerkanidipint metoprolollal – egy főként a májban metabolizálódó béta-blokkolóval – együtt alkalmazták, a metoprolol biohasznosulása nem változott, míg a lerkanidipiné 50%-kal csökkent. Ez feltehetőleg annak tulajdonítható, hogy a béta-blokkolók csökkentik a máj vérátáramlását, így ez az interakció a gyógyszercsoport többi tagjánál is előfordulhat. Következésképpen a lerkanidipin biztonságosan alkalmazható a béta-adrenerg-receptor-blokkoló gyógyszerekkel egyidejűleg, de dózismódosítás válhat szükségessé.

Digoxin

20 mg lerkanidipin tartósan béta-metildigoxint szedő betegeknek történő adagolása során nem mutattak ki farmakokinetikai kölcsönhatást a két szer között. A digoxin c_{max} értéke átlagosan 33%-kal nőtt, az AUC-érték és a renális clearance nem változott jelentősen. Az egyidejű digoxin-kezelésben részesülő betegeket szorosan monitorozni kell a digoxin-toxicitás jeleinek észlelése céljából.

Egyidejű alkalmazása más gyógyszerekkelFluoxetin

Egészséges, 65 ± 7 (átlag \pm SD) éves önkéntesek bevonásával fluoxetinnel (egy CYP2D6- és CYP3A4-inhibitorral) végzett interakciós vizsgálat során nem mutattak ki klinikailag releváns változást a lerkanidipin farmakokinetikájában.

Cimetidin

Napi 800 mg cimetidin egyidejű alkalmazása nem módosítja jelentős mértékben a lerkanidipin plazmaszintjét, nagyobb dózisok adása esetén azonban elővigyázatossággal kell eljárni, mivel a lerkanidipin biohasznosulása és hypotensív hatása fokozódhat.

Szimvasztatin

20 mg lerkanidipin 40 mg szimvasztatinnal történő ismételt egyidejű alkalmazásakor a lerkanidipin AUC-értéke nem változott jelentősen, míg a szimvasztatin AUC-értéke 56%-kal, aktív metabolitja, a béta-hidroxisav AUC-értéke pedig 28%-kal nőtt. Nem valószínű, hogy ezeknek a változásoknak klinikai relevanciájuk van. Interakció nem várható, amennyiben ezeket a javallatoknak megfelelően a lerkanidipint reggel, a szimvasztatint pedig este veszik be.

Warfarin

Egészséges önkénteseknél 20 mg lerkanidipin warfarinnal, éhgyomorral történő egyidejű alkalmazása nem befolyásolta a warfarin farmakokinetikáját.

Diuretikumok és ACE-gátlók

A lerkanidipint biztonságosan alkalmazták együtt diuretikumokkal és ACE-gátlókkal.

Egyéb, vérnyomásra ható gyógyszerek

Ahogy az összes antihypertensív gyógyszer esetében, a lerkanidipinnél is fokozott vérnyomáscsökkentő hatás figyelhető meg ha más, vérnyomásra ható gyógyszerrel, például a húgyúti tünetek kezelésére szolgáló alfa-receptor-blokkolókkal; triciklusos antidepresszánsokkal vagy neuroleptikumokkal együtt adják. Ezzel szemben a vérnyomáscsökkentő hatás csökkenése figyelhető meg kortikoszteroidokkal való egyidejű alkalmazásakor.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatásTerhességEnalapril esetében

Az ACE-gátlók (enalapril) alkalmazása a terhesség első trimeszterében nem javasolt (lásd 4.4 pont). Az ACE-gátlók (enalapril) alkalmazása ellenjavallt a második és harmadik trimeszterben (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Az ACE-gátlók első trimeszterben történő szedését követő teratogén kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem egyértelmű, a kockázat kismértékű növekedése azonban nem zárható ki. Hacsak az ACE-gátlóval történő folyamatos kezelés nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket más, olyan antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek biztonságossága terhességben alátámasztott. Az ACE-gátló szedését azonnal abba kell hagyni, amennyiben terhességet állapítottak meg. Szükség esetén más, megfelelő kezelésre kell átállni.

Ismert, hogy ACE-gátlók második és harmadik trimeszterben történő szedése emberben magzatkárosodást (csökkent veseműködés, oligohydramnion, a koponya csontosodásának visszamaradása) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont). Oligohydramnion előfordulhat, feltehetőleg a magzat csökkent veseműködése miatt, amely a magzat végtag kontraktúrájához, craniofacialis deformációjához és tüdő hypoplasiájához vezethet. Amennyiben az ACE-gátló szedése a terhesség második illetve harmadik trimeszterében történt, a vese és a koponya ultrahangos ellenőrzése javasolt.

Az ACE-gátlót szedő anyák csecsemőit fokozottan meg kell figyelni hypotonia kialakulása szempontjából. (lásd 4.3, 4.4 pontot).

Lerkanidipin esetében

A lerkanidipin terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nincsenek adatok. Bár a lerkanidipinnel végzett állatkísérletek során nem mutattak ki teratogén hatásokat (lásd 5.3 pont), de más dihidropiridin-vegyületek esetében megfigyeltek ilyen hatásokat.

A lerkanidipin nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nőknél, akik nem használnak fogamzásgátlást (lásd 4.4 pont).

Enalapril és lerkanidipin egyidejű alkalmazása esetén

Nem vagy csak korlátozottan áll rendelkezésre megfelelő adat az enalapril-maleát/lerkanidipin-hidroklorid terhes nők körében történő alkalmazásáról. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek a reprodukív toxicitás megítélésének tekintetében (lásd 5.3 pont).

A Lercaton Plus nem alkalmazható a terhesség második és harmadik trimeszterében. A Lercaton Plus alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében és fogamzásgátlást nem alkalmazó fogamzóképes nők számára.

Szoptatás

Enalapril esetében

A rendelkezésre álló korlátozott mennyiségű farmakokinetikai adat szerint az enalapril nagyon kis koncentrációban választódik ki az anyatejbe (lásd 5.2 pont). Habár ez a koncentráció klinikailag irrelevánsnak tűnik, az enalapril alkalmazása nem javasolt koraszülöttek szoptatásakor, illetve a szülést követő első pár hét alatti szoptatáskor. Ennek oka, hogy fennáll kardiovaszkuláris és renális hatások kialakulásának elméleti kockázata, illetve nincs elegendő klinikai tapasztalat.

Az enalapril alkalmazása idősebb csecsemőt szoptató anyáknál megfontolható, ha a kezelés mindenképpen szükséges és a gyermeket szoros megfigyelés alatt tartják az esetlegesen kialakuló mellékhatások kialakulása tekintetében.

Lerkanidipin esetében

Nem ismert, hogy a lerkanidipin illetve metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Nem lehet kizárni az újszülöttekre/csecsemőkre vonatkozó kockázatot.

A lerkanidipin nem alkalmazható a szoptatás alatt.

Enalapril és lerkanidipin egyidejű alkalmazása esetén

A fentiek alapján a Lercaton Plus nem alkalmazható szoptatás alatt.

Termékenység

A lerkanidipinre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Néhány kalciumcsatorna-blokkolóval kezelt betegnél leírtak a spermiumok fejében lezajló olyan reverzibilis biokémiai változásokat, amelyek hátrányosan befolyásolhatják a megtermékenyítést. Olyan esetekben, amikor az ismételt *in vitro* megtermékenyítés sikertelen, és egyéb magyarázat nem adódik, a kalciumcsatorna-blokkolók lehetséges hatását figyelembe kell venni.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Lercaton Plus kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Elővigyázatossággal kell eljárni azonban, mivel szédülés, gyengeség, fáradtságérzet és ritkán álmoság előfordulhat (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Lercaton Plus biztonságosságát öt kettős vak kontrolllos klinikai vizsgálat és két hosszú távú, nyílt meghosszabbítási időszak keretében értékelték. Összesen 1 141 beteg részesült 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg vagy 20 mg/20 mg Lercaton Plus-kezelésben. A kombinált kezelés során a mellékhatások hasonlóak voltak az egyes hatóanyagok önmagukban történő alkalmazása során megfigyelhető mellékhatásokhoz. A Lercaton Plus-kezelés során leggyakrabban megfigyelt mellékhatások a köhögés (4,03%), a szédülés (1,67%) és a fejfájás (1,67%) voltak.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi táblázatban található a Lercaton Plus 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg vagy 20 mg/20 mg készítménnyel végzett vizsgálatok során jelentett azon mellékhatások felsorolása, amelyeknél valószínűsíthető az ok-okozati összefüggés a gyógyszer szedésével. A mellékhatások a MedDRA szervrendszeri és gyakorisági kategóriák szerint vannak felsorolva: nagyon gyakori (>1/10), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka (<1/10 000), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Thrombocytopaenia
Ritka:	Csökkent hemoglobinszint
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Ritka:	Túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Hyperkalaemia
Pszichiátriai kórképek	
Nem gyakori:	Szorongás
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Szédülés, fejfájás
Nem gyakori:	Orthostaticus szédülés
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Nem gyakori:	Vertigo
Ritka:	Tinnitus
Szívbetegségek	
Nem gyakori:	Tachycardia, palpitatio
Érbetegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Kipirulás, hypotonia
Ritka:	Keringés-összeomlás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori:	Köhögés
Ritka:	Torokszárazság, oropharyngealis fájdalom
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Hasi fájdalom, obstipatio, hányinger
Ritka:	Dyspepsia, ajaködéma, ízérzési rendellenesség, hasmenés, szájszárazság, gingivitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	

Nem gyakori:	Emelkedett SGPT- (ALAT-) és SGOT- (ASAT-) szintek
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori:	Erythema
Ritka:	Angioödéma, arcduzzanat, dermatitis, kiütés, urticaria
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori:	Arthralgia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Pollakisuria
Ritka:	Nocturia, polyuria
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Ritka:	Erectilis dysfunctio
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nem gyakori:	Asthenia, kimerültség, hőtűrés csökkenése, perifériás ödéma

Az egyetlen betegnél előforduló mellékhatásokat a „ritka” gyakorisági kategória alatt tüntettük fel.

További információ az egyes komponensekre vonatkozóan

Az egyik komponenssel (enalaprilal vagy lercanidipinnel) kapcsolatosan jelentett mellékhatások a Lercaton Plus alkalmazása során is előfordulhatnak, még akkor is, ha azokat a klinikai vizsgálatok vagy a forgalomba hozatalt követő időszak során nem figyelték meg.

Enalapril önmagában

A nemkívánatos gyógyszerhatások közül az alábbiakról számoltak be az enalapril esetében:

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:

Nem gyakori: anaemia (ideértve az aplasticus és haemolyticus formát)

Ritka: neutropaenia, a haemoglobinszint és a hematokritérték csökkenése, thrombocytopaenia, agranulocytosis, csontvelődepresszió, pancytopaenia, lymphadenopathia, autoimmun betegségek

Endokrin betegségek és tünetek:

Nem ismert: SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion – antidiuretikus hormon termelési zavar szindróma)

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:

Nem gyakori: hypoglykaemia (lásd 4.4 pont)

Pszichiátriai kórképek:

Gyakori: depresszió

Nem gyakori: zavartság, idegesség, álmatlanság

Ritka: kóros álmok, alvászavar

Idegrendszeri betegségek és tünetek:

Nagyon gyakori: szédülés

Gyakori: fejfájás, syncope, az érzés megváltozása

Nem gyakori: aluszékonyság, paraesthesia, vertigo

Szembetegségek és szemészeti tünetek:

Nagyon gyakori: homályos látás

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei:

Nem gyakori: tinnitus

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:

Gyakori: mellkasi fájdalom, szívritmuszavar, angina pectoris, tachycardia

Nem gyakori: palpitatio, myocardialis infarctus vagy cerebrovascularis esemény*, nagy kockázatú betegeknel feltehetőleg a túlzott hypotonia miatt (lásd 4.4 pont)

* Klinikai vizsgálatokban az előfordulási gyakoriság hasonló volt a placebo- és az aktív kontroll csoport között.

Érbetegségek és tünetek:

Gyakori: hypotonia (beleértve az orthostaticus hypotoniát is)

Nem gyakori: kipirulás (hőhullámok), orthostaticus hypotonia

Ritka: Raynaud-jelenség

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek:

Nagyon gyakori: köhögés

Gyakori: dyspnoe

Nem gyakori: rhinorrhoea, torokfájás és rekedtség, bronchospasmus/asthma

Ritka: pulmonalis infiltratum, rhinitis, allergiás alveolitis/eosinophil pneumonia

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:

Nagyon gyakori: hányinger

Gyakori: hasmenés, hasi fájdalom

Nem gyakori: ileus, pancreatitis, hányás, dyspepsia, obstipatio, anorexia, gyomorirritáció, szájszárazság, pepticus fekély

Ritka: stomatitis/aphthosus ulceratio, glossitis

Nagyon ritka: intestinalis angioödéma

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:

Ritka: májelégtelenség, hepatocellularis vagy cholestaticus hepatitis; necrosissal, cholestasissal (sárgasággal) járó hepatitis

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:

Gyakori: kiütés, túlérzékenység/angioneurotikus ödéma: beszámoltak az arcon, a végtagokon, az ajakon, a nyelven, a glottison és/vagy a gégen jelentkező angioneurotikus ödémáról (lásd 4.4 pont).

Nem gyakori: diaphoresis, pruritus, urticaria, alopecia

Ritka: erythema multiforme, Stevens–Johnson-szindróma, exfoliativ dermatitis, toxikus epidermalis necrolysis, pemphigus, erythroderma

Beszámoltak egy tünetegyüttesről, amelyre az alábbi tünetek közül néhány, vagy akár az összes jellemző lehet: láz, serositis, vasculitis, myalgia/myositis, arthralgia/arthritis, antinukleáris antitest (ANA) pozitivitás, megnövekedett vérsüllyedés, eosinophilia és leucocytosis. Bőrkiütés, fényérzékenység vagy egyéb bőrelváltozások is előfordulhatnak.

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:

Nem gyakori: izomgörcsök

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:

Nem gyakori: vesefunkció-zavar, veseelégtelenség, proteinuria

Ritka: oliguria

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek:

Nem gyakori: impotencia

Ritka: gynaecomastia

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:

Nagyon gyakori: gyengeség

Gyakori: fáradtságérzet

Nem gyakori: rossz közérzet, láz

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:

Gyakori: hyperkalaemia, a szérum-kreatininszint emelkedése

Nem gyakori: karbamidszint-emelkedés, hyponatremia

Ritka: májenzimszintek emelkedése, a szérumbilirubinszint emelkedése.

Lerkanidipin önmagában

Klinikai vizsgálatok során és a forgalomba kerülést követően a leggyakrabban jelentett gyógyszer mellékhatások a perifériás ödéma, a fejfájás, a kipirulás (hőhullámok), a tachycardia és a palpitiatio voltak.

Immunrendszeri betegségek és tünetek:

Ritka: túlérzékenység

Idegrendszeri betegségek és tünetek:

Gyakori: fejfájás

Nem gyakori: szédülés

Ritka: aluszékonyság, syncope

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:

Gyakori: tachycardia, palpitiatio

Ritka: angina pectoris

Érbetegségek és tünetek:

Gyakori: kipirulás (hőhullámok)

Nem gyakori: hypotonia

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:

Nem gyakori: nausea, dyspepsia, gyomortáji fájdalom

Ritka: hányás, hasmenés

Nem ismert: gingiva-hypertrophia¹, zavaros peritoneális effluens¹

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:

Nem ismert: szérumbilirubinszint-emelkedés¹

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:

Nem gyakori: kiütés, pruritus

Ritka: urticaria

Nem ismert: angioödéma¹

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:

Nem gyakori: izomfájdalom

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem gyakori: polyuria

Ritka: pollakisuria

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:

Gyakori: perifériás ödéma

Nem gyakori: gyengeség, fáradtságérzet

Ritka: mellkasi fájdalom

¹ világszerte spontán bejelentésekből származó mellékhatások a forgalomba hozatalt követően

Néhány dihidropiridin típusú szer ritkán szív táji fájdalmat vagy angina pectorist válthat ki. Nagyon ritkán az eleve angina pectorisban szenvedő betegnél az ilyen rohamok gyakorisága, időtartama vagy súlyossága megnő. Izolált esetekben myocardialis infarctust is megfigyeltek.

A lerkanidipin nem befolyásolja a vércukor-, illetve a szérumbilirubinszintet.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A forgalomba hozatalt követő időszakban néhány esetben 100–1000 mg enalapril/lerkanidipin szándékos bevételéről számoltak be, amely kórházi kezelést igényelt. A jelentett tüneteket (szisztolés vérnyomáscsökkenést, bradycardiát, nyugtalanságot, szomnolenciát és ágyéki fájdalmat) okozhatta más (pl. béta-blokkoló) gyógyszerek nagy dózisban történő egyidejű bevétele is.

Az önmagában alkalmazott enalapril, illetve lerkanidipin túladagolásának tünetei:

Az enalapril túladagolásával kapcsolatosan ezidáig jelentett legjellemzőbb tünet a (tabletták bevétele után körülbelül hat órával jelentkező) kifejezett hypotoniával, a renin-angiotenzin-rendszer blokádjával és stuporral járó állapot. Az ACE-gátlók túladagolásával kapcsolatos tünetek lehetnek a keringési elégtelenség, az elektrolit-egyensúly zavarai, a veseelégtelenség, a hyperventilatio, a tachycardia, a palpitatio, a bradycardia, a szédülés, a szorongás és a köhögés.

300 mg illetve 440 mg enalapril bevitelét követően az enalaprilát szérumszintje 100-szor illetve 200-szor magasabb volt, mint a szokásos terápiás dózis bevitelét követően.

Hasonlóan más dihidropiridin típusú vegyületekhez, a lerkanidipin túladagolása jelentős hypotoniával járó nagy fokú perifériás vasodilatációt és reflexes tachycardiát eredményez. Nagyon nagy dózisokban azonban elveszhet a perifériás szelektivitás, ami bradycardiához és negatív inotróp hatáshoz vezethet. A túladagolással kapcsolatos leggyakoribb mellékhatások a hypotonia, a szédülés, a fejfájás és a palpitatio.

Az önmagában alkalmazott enalapril, illetve lerkanidipin túladagolásának kezelése:

Az enalapril túladagolásának javasolt kezelése az intravénás sóoldat alkalmazása. Hypotonia esetén a beteget shock pozícióba kell fektetni. Amennyiben rendelkezésre állnak, megfontolható angiotenzin-II-infúzió és/vagy katekolaminok intravénás alkalmazása. Amennyiben a tablettákat nemrég vették be, akkor meg kell próbálni eltávolítani a szervezetből az enalapril-maleátot (pl. hánytatással, gyomormosással; adszorbensek, illetve nátrium-szulfát alkalmazásával). Az enalaprilát hemodialízissel eltávolítható a keringésből (lásd 4.4 pont). Terápiarezisztens bradycardia esetén pacemaker-kezelés javasolt. Az élettani paramétereket, a szérum elektrolit- és a kreatinin-koncentrációkat folyamatosan monitorozni kell.

Lerkanidipin túladagoláskor a klinikailag szignifikáns hypotonia aktív cardiovascularis támogatást igényel, beleértve a szív- és a légzésfunkció gyakori megfigyelését, a végtagok felemelését, valamint a keringő folyadéktérfogat és a vizelet mennyiségének megfigyelését. A lerkanidipin tartós farmakológiai hatása miatt alapvető fontosságú, hogy a beteg cardiovascularis státuszát legalább 24 órán át monitorozni kell. Mivel a készítmény erősen kötődik fehérjékhez, a dialízis valószínűleg nem hatásos. Azokat a betegeket, akiknél közepesen súlyos vagy súlyos mérgezés feltételezhető, intenzív osztályon kell megfigyelni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: ACE-gátlók és kalciumcsatorna-blokkolók: enalapril és lerkanidipin.
ATC kód: C09BB02

A Lercaton Plus egy ACE-gátló (enalapril) és egy kalciumcsatorna-blokkoló (lerkanidipin), két, egymást kiegészítő hatásmechanizmusú vérnyomáscsökkentő gyógyszer fix kombinációja, ami az esszenciális hipertóniában szenvedő betegek kezelésére szolgál.

Enalapril

Az enalapril-maleát az enalapril maleátsója, ami két aminosav, az L-alanin és az L-prolin származéka. Az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) olyan peptidil-dipeptidáz, amely az angiotenzin-I átalakulását katalizálja a vazopresszor hatású angiotenzin-II-vé. Az abszorpció után az enalapril enalapriláttá hidrolizálódik, amely gátolja az ACE-t. Az ACE gátlásának hatására a plazma angiotenzin-II-szintje csökken, ami megnövekedett plazma-reninaktivitáshoz (a reninfelszabadulás negatív visszacsatolásának eltávolítása miatt) és csökkent aldoszteronszekrécióhoz vezet.

Mivel az ACE azonos a kinináz-II-vel, az enalapril egy potens vazodepresszor peptid, a bradikinin lebontását is gátolhatja. Ennek a mechanizmusnak az enalapril terápiás hatásaiban betöltött szerepe azonban még nem tisztázott.

Bár az enalapril vérnyomáscsökkentő mechanizmusa elsősorban a renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer szuppressziójának tulajdonítható, az enalapril még alacsony reninszinttel rendelkező betegeknél is antihypertensiv hatású.

Az enalapril alkalmazása hypertensiv betegeknél a fekvő és álló helyzetben mért vérnyomásértékeket egyaránt csökkenti, a szívfrekvencia jelentős növelése nélkül.

A tünetekkel járó orthostaticus hypotonia nem gyakori. Néhány beteg esetén az optimális vérnyomáscsökkentés beállításához néhány hetes kezelésre is szükség lehet. Az enalapril szedésének hirtelen abbahagyása nem járt gyors vérnyomásnövekedéssel.

Az ACE-aktivitás hatásos gátlása általában 2–4 órával az enalapril egyszeri dózisának szájon át történő bevétele után következik be. A vérnyomáscsökkentő hatás általában egy órával a bevétel után jelentkezik, míg a maximális vérnyomáscsökkenés bevitelt követően 4–6 órával alakul ki. A hatás időtartama dózisfüggő, de kimutatták, hogy a javasolt dózisok alkalmazását követően a vérnyomáscsökkenés és a hemodinamikai hatások legalább 24 órán keresztül fennállnak.

Esszenciális hypertoniában szenvedő betegek körében végzett hemodinamikai vizsgálatokban a vérnyomáscsökkenés a perifériás artériás ellenállás csökkenésével és a perctérfogat (cardiac output, CO) növekedésével járt, és a szívfrekvencia kismértékben vagy egyáltalán nem változott. Az enalapril bevitelét követően a vese véráramlása nőtt, míg a glomerulus filtrációs ráta (GFR) változatlan maradt. Nátrium- vagy vízretenció jelét nem tapasztalták. A kezelés előtt alacsony glomerulus filtrációs rátával rendelkező betegeknél azonban a GFR általában megnőtt.

Vesebetegségben szenvedő cukorbeteg és nem cukorbeteg alanyok körében végzett rövid távú klinikai vizsgálatok során az albuminuria, valamint a vizelettel történő IgG- és össz-fehérjeürítés csökkenését figyelték meg enalapril alkalmazása után.

Két nagy, randomizált, kontrolllos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták az ACE-gátló és angiotenzin- II -receptor -blokkoló kombinált alkalmazását.

Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeken végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó II típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeken végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelthez képest nőtt a hyperkalaemia, akut veseelégtelenség és/vagy hypotonia kockázata. A hasonló farmakodinámiás tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók esetében is relevánsak.

Ezért az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók nem adhatók együtt diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e a standard ACE-gátló vagy

angiotenzin-II-receptor-blokkoló-kezelés kiegészítése aliszkirénnel II típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknek. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkirén-csoportban, mint a placebo csoportban, és a jelentős mellékhatások, illetve súlyos mellékhatások (hyperkalaemia, hypotonia és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkirén-csoportban, mint a placebo csoportban.

Lerkanidipin

A lerkanidipin a dihidropiridin csoportba tartozó kalcium-antagonista, amely gátolja a kalcium szív- és simaizomba történő transzmembrán beáramlását. A vérnyomáscsökkentő hatás a vascularis simaizmokra kifejtett közvetlen relaxáló hatáson alapul, ami a teljes perifériás ellenállás csökkentésével jár. Rövid farmakokinetikai plazmafelezési ideje ellenére, magas membrán partíciók együtthatója miatt a lerkanidipin tartós antihypertensív hatással rendelkezik, és magas vascularis szelektivitása miatt nem rendelkezik negatív inotróp hatással.

Mivel a lerkanidipin által létrehozott vasodilatatio fokozatosan alakul ki, reflex tachycardiával kísért akut hypotonia csak ritkán fordult elő a hypertoniás betegek körében.

Más aszimmetrikus 1,4-dihidropiridinekhez hasonlóan, a lerkanidipin vérnyomáscsökkentő hatása is főleg az S-enantiomernek köszönhető.

Enalapril/Lerkanidipin

E hatóanyagok kombinációjának additív antihypertensív hatása van, így hatékonyabban csökkentik a vérnyomást, mint az egyes komponensek önmagukban.

- Lercaton Plus 10 mg/10 mg filmtabletta

Kulcsfontosságú, III. fázisú, kettős vak, enalapril-kezelés hozzáadásával végzett klinikai vizsgálatban, amit 342, a lerkanidipin 10 mg-os dóziséval történő kezelésre nem reagáló (nonresponder, szisztémás diasztolés vérnyomás: 95–114, szisztolés vérnyomás 140–189 Hgmm) beteg körében végeztek, a mélyponti szisztolés vérnyomás csökkenése 5,4 Hgmm-rel nagyobb volt enalapril 10 mg/lerkanidipin 10 mg kombinációja esetén, mint önmagában alkalmazott lerkanidipin 10 mg esetén 12 hetes kettős vak vizsgálat után (-7,7 Hgmm vs. -2,3 Hgmm, $p < 0,001$). A mélyponti diasztolés vérnyomás csökkenése is 2,8 Hgmm-rel nagyobb volt a kombináció, mint a monoterápia esetén (-7,1 Hgmm vs. -4,3 Hgmm, $p < 0,001$). A választ mutatók aránya szignifikánsan nagyobb volt a kombinált kezelés, mint a monoterápia esetén: 41% vs. 24% ($p < 0,001$) a szisztolés vérnyomás és 35% vs. 24% ($p = 0,032$) a diasztolés vérnyomás esetén. A kombinált kezelésben részesülő betegek szignifikánsan nagyobb aránya tapasztalta a szisztolés (39% vs. 22%, $p < 0,001$) és a diasztolés (29% vs. 19%, $p = 0,023$) vérnyomás normalizálódását a monoterápiában részesülő betegekhez képest. A vizsgálat nyílt, hosszú távú utánkövetési fázisa során megengedett volt a kezelés enalapril 20 mg/lerkanidipin 10 mg-ra történő titrálása, amennyiben a vérnyomás 140/90 Hgmm fölött maradt. A titrálásra 221-ből 133 beteg esetében került sor, és a diasztolés vérnyomás ezen esetek egyharmadában normalizálódott.

- Lercaton Plus 20 mg/10 mg filmtabletta

Kulcsfontosságú, III. fázisú, kettős vak, lerkanidipin-kezelés hozzáadásával végzett klinikai vizsgálatban, amit 327, az enalapril 20 mg-os dóziséval történő kezelésre nem reagáló (nonresponder, szisztémás diasztolés vérnyomás: 95–114, szisztolés vérnyomás 140–189 Hgmm) beteg körében végeztek, a mélyponti szisztolés (-9,8 vs. -6,7 Hgmm, $p = 0,013$) és diasztolés (-9,2 vs. -7,5 Hgmm, $p = 0,015$) vérnyomás csökkenése szignifikánsan nagyobb volt enalapril 20 mg/lerkanidipin 10 mg kombinációja esetén, mint monoterápia esetén. A választ mutatók aránya nem volt szignifikánsan nagyobb a kombinált kezelés, mint a monoterápia esetén (53% vs. 43%, $p = 0,076$ a szisztémás diasztolés és 41% vs. 33%, $p = 0,116$ a szisztolés vérnyomás esetén) és a kombinált kezelésben részesülő betegek közül nem tapasztalták szignifikánsan többen a szisztémás diasztolés (48% vs. 37%, $p = 0,055$) és a szisztémás szisztolés (33% vs. 28%, $p = 0,325$) vérnyomás normalizálódását a monoterápiában részesülő betegekhez képest.

- Lercaton Plus 20 mg/20 mg filmtabletta

Placebo- és aktív kontrollos, randomizált, kettős vak, faktoriális elrendezésű, 1 039 közepes mértékű (rendelőben mért szisztolés diasztolés vérnyomás 100–109 Hgmm, szisztolés vérnyomás < 180 Hgmm és az otthon mért diasztolés vérnyomás \geq 85 Hgmm) hypertóniában szenvedő beteg körében végzett vizsgálatban a 20 mg enalaprilal és 20 mg lerkamidipinnel történő kezelésben részesülő betegek körében szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentek a rendelőben és az otthon mért diasztolés és szisztolés vérnyomásértékek mint a placebo csoportban ($p < 0,001$). A rendelőben mért kiindulási mélyponti diasztolés vérnyomásérték klinikailag szignifikánsan nagyobb mértékben változott a kombinált 20 mg/20 mg kezelés ($-15,2$ Hgmm, $n=113$) esetén mind az önmagában alkalmazott 20 mg enalapril ($-11,3$ Hgmm, $p=0,004$, $n=113$), illetve 20 mg lerkamidipin ($-13,0$ Hgmm, $p=0,092$, $n=113$) kezeléshez képest. Ehhez hasonlóan a rendelőben mért kiindulási mélyponti szisztolés vérnyomás változásában kombinált, 20 mg/20 mg kezelés ($-19,2$ Hgmm) és az önmagában alkalmazott 20 mg lerkamidipin ($-13,0$ Hgmm, $p=0,002$), illetve 20 mg enalapril ($-15,3$ Hgmm, $p=0,055$) kezelés hatására szintén klinikailag jelentős különbség volt megfigyelhető. Az otthon mért szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek is klinikailag jelentős mértékben különböztek. A diasztolés (75%) és a szisztolés (71%) vérnyomásértékek szempontjából választ mutató betegek aránya szignifikánsan nagyobb volt a 20 mg/20 mg kombinált kezelési csoportban, mint a placebo csoportban ($p < 0,001$), illetve a két monoterápiás csoportban ($p < 0,01$). A 20 mg/20 mg kombinált kezelésben részesülő betegek körében nagyobb arányban fordult elő a vérnyomás normalizálódása (42%), mint a placebo csoportban (22%).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az enalapril és a lerkamidipin egyidejű alkalmazása során nem figyeltek meg farmakokinetikai interakciókat.

Az enalapril farmakokinetikája

Felszívódás

A szájon át bevett enalapril gyorsan felszívódik, a szérumszükszámkoncentráció egy órán belül kialakul. A vizelettel történő kiválasztás alapján a szájon át alkalmazott enalapril-maleátnak körülbelül a 60%-a szívódik fel. A szájon át alkalmazott enalapril felszívódását nem befolyásolja, ha étel van a gastrointestinalis traktusban.

Eloszlás

Az abszorpciót követően a szájon át bevett enalapril gyorsan és nagymértékben hidrolizálódik a potens angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor enalapriláttá. Az enalaprilát csúszkoncentrációja a szérumban az enalapril-maleát bevétele után körülbelül 4 órával alakul ki. A szájon át bevett, több dózis enalapril effektív felezési ideje az enalaprilát akkumulációja szempontjából 11 óra. Normál vesefunkcióval rendelkező alanyok esetén az enalaprilát egyensúlyi szérumszükszámkoncentrációja a kezelés után négy nappal alakult ki.

A terápiás szempontból releváns teljes koncentrációtartományban a humán plazmaproteinekhez kötődő enalaprilát aránya nem haladja meg a 60%-ot.

Biotranszformáció

Az enalapriláttá történő átalakuláson kívül további jelentős mértékű metabolizmus létre nincs bizonyíték.

Elimináció

Az enalaprilát elsősorban a vesén keresztül választódik ki. A vizeletben található fő komponens az enalaprilát, ami körülbelül a dózis 40%-ának felel meg, valamint a változatlan formájú enalapril (kb. 20%).

Vesekárosodás

Az enalapril- és az enalaprilát-expozíció veseelégtelenségben szenvedő betegek körében fokozott. Az enyhe és közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 40–60 ml/perc), az enalaprilát egyensúlyi AUC-értéke körülbelül kétszer akkora volt, mint a normál vesefunkciójú betegeknél napi egyszeri 5 mg-os dózis után. Súlyos fokú vesekárosodás (kreatinin-clearance \leq 30 ml/perc) esetén az AUC-érték körülbelül 8-szorosára nőtt. Ilyen mértékű

vesekárosodásban az enalaprilát effektív felezési ideje és az egyensúlyi koncentráció kialakulásáig eltelt idő több dózis enalapril-maleát bevétele után megnyúlt (lásd 4.2 pont).

Az enalaprilát hemodialízissel eltávolítható az általános keringésből. A dialízis clearance-e 62 ml/perc.

Szoptatás

20 mg enalapril egyszeri *per os* adását követően 5 postpartum nő esetében az adagolást követően 4-6 órával mértek az anyatejben csúcskoncentrációt (átlag: 1,7 mikrogramm/l; 0,54-5,9 mikrogramm/l). Az enalaprilát átlagos csúcskoncentrációja 1,7 mikrogramm/l (1,2 – 2, mikrogramm/l) volt; a csúcsok különböző időpontokban alakultak ki a 24 órás időintervallum alatt. A tejben mért csúcskoncentrációk alapján a becsült maximális bevétel egy kizárólag anyatejjel táplált csecsemő esetén az anyának adott (testtömegre számított) dózis kb. 0,16%-a.

Egyetlen nő esetében, aki 11 hónapon át napi 10 mg enalapril kapott *per os*, az adagolást követően 4 órával jelentkezett a tejben a csúcskoncentráció (2 mikrogramm/l), illetve az adagolást követően 9 órával az enalaprilát csúcskoncentrációja 0,75 mikrogramm/l volt. A tejben az enalapril és enalaprilát 24 órás intervallum alatt mért összkoncentrációja 1,44 mikrogramm/l és 0,63 mikrogramm/l volt. A tejben az enalaprilát koncentrációját nem lehetett meghatározni (<0,2 mikrogramm/l).

Egy anyánál, 5 mg enalapril egyszeri *per os* adását követően 4 órával, illetve két anyánál 10 mg enalapril egyszeri *per os* adását követően 4 órával az enalaprilát koncentrációját nem lehetett meghatározni (<0,2 mikrogramm/l). Az enalapril koncentrációját egyik esetben sem határozták meg.

A lerkanidipin farmakokinetikája

Felszívódás

A lerkanidipin szájon át történő alkalmazást követően teljesen felszívódik, a plazma-csúcskoncentráció körülbelül 1,5–3 óra múlva alakul ki.

A lerkanidipin két enantiomerje hasonló plazmaszintprofillal rendelkezik: a plazma-csúcskoncentrációk kialakulásához szükséges idő azonos, a plazma-csúcskoncentráció és az AUC-értékek pedig átlagosan 1,2-szer magasabbak az S-enantiomer esetén. A két enantiomer eliminációs felezési ideje lényegében azonos. A két enantiomer között *in vivo* nem figyeltek meg átalakulást.

A nagymértékű first-pass metabolizmusnak köszönhetően *per os* alkalmazott lerkanidipin abszolút biohasznosulása nem éhgyomri körülmények között körülbelül 10%. Egészséges önkéntesek körében azonban az éhgyomorra bevett készítmény biohasznosulása egyharmadára csökken.

A lerkanidipin orális biohasznosulása négyszeresére nő, ha legfeljebb 2 órával, magas zsírtartalmú étkezést követően veszik be. A gyógyszeret ennél fogva étkezés előtt kell bevenni.

Eloszlás

A plazmából a szövetekbe és szervekbe jutás gyors és széles körű.

A lerkanidipin plazmaprotein-kötődése meghaladja a 98%-ot. Mivel a plazmaprotein-szintek a súlyos fokú vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek esetén csökkentek, a gyógyszer szabad frakciója magasabb lehet.

Biotranszformáció

A lerkanidipint a CYP3A4 nagymértékben metabolizálja; az eredeti hatóanyag sem a vizeletből, sem a székletből nem mutatható ki. Túlnyomórészt inaktív metabolitokká alakul át, és a dózis körülbelül 50%-a választódik ki a vizeletbe.

Humán májmikroszómákon végzett *in vitro* kísérletek szerint a lerkanidipin 20 mg-os dózisának beadása után mért csúcskoncentrációk 160-szorosa, illetve 40-szerese esetén enyhén gátolja a CYP3A4 és a CYP2D6 enzimeket.

Továbbá, humán interakciós vizsgálatok szerint a lerkanidipin nem módosítja a CYP3A4 egyik jellemző szubsztrátja, a midazolám, illetve a CYP2D6 egyik jellemző szubsztrátja, a metoprolol plazmaszintjét. Ezért terápiás dózisban a lerkanidipin várhatóan nem gátolja a CYP3A4, illetve a CYP2D6-enzimek által metabolizált gyógyszerek biotranszformációját.

Elimináció

Az elimináció alapvetően biotranszformáció formájában történik.

A számítások alapján az átlagos terminális eliminációs felezési idő 8–10 óra, és a lipidmembránokhoz történő nagymértékű kötődés miatt a terápiás aktivitás 24 órán keresztül tart. Ismételt alkalmazás után nem mutattak ki akkumulációt.

Linearitás/nem-linearitás

A lerkanidipin *per os* alkalmazását követően a plazmaszint nem közvetlenül arányos a dózissal (nemlineáris kinetika). 10, 20, ill. 40 mg esetén a plazma-csúcskoncentrációk aránya 1:3:8 volt, és a koncentráció-idő görbe alatti területek aránya 1:4:18 volt, ami a first-pass metabolizmus progresszív szaturációjára utal. Ennek megfelelően a biohasznosulás a dózis növelésével nő.

Különleges betegcsoportok

Kimutatták, hogy a lerkanidipin farmakokinetikája időseknél, valamint enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban és enyhe vagy közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél hasonló az általános betegpopulációnál megfigyeltekhez. Súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő vagy dialízisre szoruló betegeknél a gyógyszer nagyobb koncentrációját figyelték meg (körülbelül 70%-kal). A közepesen súlyos és súlyos fokú májkárosodásban szenvedőknél a lerkanidipin szisztémás biohasznosulása megemelkedhet, mivel a gyógyszer metabolizmusa egészséges szervezetben jelentős mértékben a májban zajlik.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Enalapril/lerkanidipin kombináció

Az enalapril és lerkanidipin fix kombinációjának esetleges toxicitását patkányokon vizsgálták legfeljebb 3 hónapig tartó *per os* adagolást követően, valamint két genotoxicitási teszt segítségével. A kombinációban történő alkalmazás nem befolyásolta az egyes komponensek egyedi toxikológiai profilját.

A két összetevőre, az enalaprilra és a lerkanidipinre önmagában az alábbi adatok vonatkoznak:

Enalapril

A hagyományos farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogenitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Patkányokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok alapján az enalapril nem gyakorol negatív hatást a fertilitásra, sem a reprodukivitásra, továbbá nem teratogén. Egy nőtény patkányokkal végzett vizsgálatban az állatoknak a párzást megelőző időszakból a gesztáció ideje alatt adagolták az enalapril, aminek következtében az utódok gyakrabban pusztultak el a szoptatás ideje alatt. Kimutatták, hogy a vegyület átjut a placentán és kiválasztódik az anyatejbe. Az angiotenzin-konvertáló-enzim gátlószereinek osztálya nemkívánatos hatásokat indukál a magzati fejlődés késői időszakában, ami magzati elhalást, és elsősorban a koponyát érintő kongenitális hatásokat eredményez.

Foetotoxicitásról, a méhen belüli növekedési retardációról és nyitott ductus arteriosusról is beszámoltak. Úgy tűnik, hogy ezek a fejlődési rendellenességek részben az ACE-gátlók magzati renin-angiotenzin-rendszerre gyakorolt közvetlen hatásának, részben pedig az anyai hypotonia miatt kialakuló ischaemiának, valamint a magzati-placentáris véráramlás és a magzathoz szállított oxigén-/tápanyagmennyiség csökkenésének következtében alakultak ki.

Lerkanidipin

A hagyományos farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukciós-, és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A patkányokon és kutyákon végzett, hosszú távú vizsgálatokban megfigyelt jelentős hatások közvetlenül vagy közvetett módon kapcsolatban voltak a Ca-antagonisták nagy dózisainak ismert hatásaival, amely elsősorban a túlzott farmakodinámiás aktivitást tükrözi.

A lerkanidipin-kezelés patkányok esetében nem járt a termékenységre vagy az általános szaporodási teljesítményre gyakorolt hatásokkal, de nagy dózisban pre- és posztimplantációs veszteségeket és a magzati fejlődés késését okozta. Patkányok és nyulak esetében nem találtak bizonyítékot semmilyen teratogén hatásra, de egyéb dihidropiridin típusú szereknél teratogenitást tapasztaltak állatok esetében. A lerkanidipin nagy dózisban (12 mg/ttkg/nap) szülés közben adagolva dystociát okozott.

A lerkanidipin megoszlását és/vagy metabolizmusát vemhes állatoknál, valamint a szer anyatejbe történő kiválasztódását nem vizsgálták.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

laktóz-monohidrát
mikrokristályos cellulóz
karboximetilkeményítő-nátrium (A típusú)
povidon K30
nátrium-hidrogén-karbonát
magnézium-sztearát

Filmbevonat:

hipromellóz 5 cP
titán-dioxid (E171)
talkum
makrogol 6000
sárga vas-oxid (E172)
kinolinsárga alumínium lakk (E104)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Tabletták poliamid/alumínium/PVC//alumínium buborékcsomagolásban és dobozban.
7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98 és 100 db filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Megjegyzés: ☒ (egy kereszt)

Osztályozás: II. csoport

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Berlin-Chemie AG (Menarini Group)
Glienicke Weg 125
12489 Berlin,
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

OGYI-T-21086/04	Lercaton Plus 20 mg/10 mg filmtabletta 7×
OGYI-T-21086/05	Lercaton Plus 20 mg/10 mg filmtabletta 14×
OGYI-T-21086/06	Lercaton Plus 20 mg/10 mg filmtabletta 28×

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. december 2.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. február 10.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2021. július 8.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lercaton Plus 20 mg/20 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg enalapril-maleátot (megfelel 15,29 mg enalaprilnak) és 20 mg lerkanidipin-hidrokloridot (megfelel 18,88 mg lerkanidipinnek) tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 204 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Sárga, kör alakú, mindkét oldalán domború felületű filmtabletta, átmérője: 12 mm.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Esszenciális hipertonia szubsztitúciós kezelésére azoknál a felnőtt betegeknél, akiknek vérnyomása egyidejűleg, külön tablettában alkalmazott 20 mg enalapril és 20 mg lerkanidipin mellett megfelelően kontrollált.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A javasolt dózis napi egy tablettát legalább 15 perccel étkezés előtt bevéve.

Idősek:

A dózist a beteg vesefunkciójának megfelelően kell beállítani (lásd az „Alkalmazás vesekárosodás esetén” című részt).

Vesekárosodás:

A Lercaton Plus alkalmazása ellenjavallt súlyos fokú vesekárosodásban (kreatinin clearance < 30 ml/perc) szenvedő betegek, illetve hemodializált betegek esetében (lásd a 4.3 és 4.4 pont). Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek kezelését különös elővigyázatossággal kell megkezdni.

Májkárosodás:

A Lercaton Plus alkalmazása súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél ellenjavallt. Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek kezelését különös elővigyázatossággal kell megkezdni.

Gyermekek és serdülők:

A Lercaton Plus-nak gyermekeknél és serdülőknél, hipertonia javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

Óvintézkedések a gyógyszer kezelése vagy alkalmazása előtt:

- a gyógyszert lehetőleg reggel, legalább 15 perccel reggeli előtt kell bevenni.
- a gyógyszert nem szabad grépfrútléval bevenni (lásd 4.3 és 4.5 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- Bármilyen ACE-gátlóval vagy dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolóval vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- ACE-gátló-kezeléssel összefüggésbe hozható angioödéma a kórtörténetben.
- Hereditár vagy idiopathiás angioödéma.
- A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont).
- Balkamra-kiáramlási pálya szűkülete.
- Kezeletlen pangásos szívelégtelenség.
- Instabil angina pectoris vagy egy hónapon belül lezajlott myocardialis infarctus.
- Súlyos fokú májkárosodás.
- Súlyos fokú vesekárosodás (GFR < 30 ml/perc), a dializált betegeket is beleértve.
- Egyidejű alkalmazás az alábbi készítményekkel:
 - erős CYP3A4-inhibitorok (lásd 4.5 pont)
 - ciklosporin (lásd 4.5 pont)
 - grépfrút vagy grépfrútlé (lásd 4.5 pont)
- Szakubitril/valzartán egyidejű alkalmazása. Az enalapril-kezelést legkorábban 36 órával a szakubitril/valzartán utolsó adagját követően szabad elkezdni (lásd még 4.4 és 4.5 pont).

A Lercaton Plus egyidejű alkalmazása aliszkirén tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Tünetekkel járó alacsony vérnyomás

Tünetekkel járó hypotonia ritkán jelentkezik szövődménymentes hypertoniás betegeknél. Nagyobb valószínűséggel jelentkezik hypotonia, azoknál az enalapril szedő betegeknél, akiknél volumenhiány lép fel például diuretikus kezelés, sószegény diéta, dialízis, hasmenés vagy hányás miatt (lásd 4.5 pont). Veseelégtelenséggel vagy anélkül jelentkező szívelégtelenségben szenvedő betegeknél tüneteket okozó hypotoniát figyeltek meg. Ez a legnagyobb valószínűséggel súlyosabb fokú szívelégtelenség esetén következik be, amire a nagy dózisú kacsdiuretikum alkalmazása, illetve hyponatraemia vagy funkcionális vesekárosodás jelenléte is utal. Ezeknél a betegeknél a terápiát orvosi felügyelet mellett kell megkezdeni, és a betegeket az enalapril és/vagy a diuretikum dózisának módosítása után mindig szorosan követni kell. Hasonlóan kell eljárni ischaemiás szívbetegségben vagy cerebrovascularis betegségben szenvedő betegek esetében, akiknél a túlzott mértékű vérnyomásesés szívinfarktushoz vagy cerebrovascularis eseményhez vezethet.

Hypotonia kialakulásakor a beteget hanyatt kell fektetni, és szükség esetén intravénás infúzióban fiziológiás sóoldatot kell adni. Az átmeneti hypotonia nem képezi a további adagolás ellenjavallatát, így az adagolás tovább folytatható szokásos dózisban, amint a volumenexpanziót követően a vérnyomás helyreállt.

Egyes normál vagy alacsony vérnyomású, szívelégtelenségben szenvedő betegeknél az enalapril tovább csökkentheti a szisztémás vérnyomást. Erre a hatásra lehet előre számítani, így általában nem teszi szükségessé a kezelés megszakítását. Ha tünetekkel járó hypotonia jelentkezik, szükségessé válhat a diuretikum és/vagy az enalapril dózisának csökkentése és/vagy a kezelés felfüggesztése.

Sick sinus-szindróma

Elővigyázatossággal kell eljárni sick sinus-szindrómában szenvedő (pacemakerrel nem rendelkező) betegek lerkanidipin-kezelésekor.

Balkamrai funkciózavar

Bár hemodinamikailag ellenőrzött vizsgálatok nem tártak fel kamrai funkciókárosodást, a balkamrai funkciózavarban szenvedő betegeknél elővigyázatossággal kell eljárni.

Ischaemiás szívbetegség

Felmerült, hogy egyes rövid hatású dihidropiridinek alkalmazása összefüggésbe hozható az ischaemiás szívbetegségben szenvedő betegek cardiovascularis kockázatának fokozódásával. Bár a lerkanidipin hosszú hatású hatóanyag, ilyen betegeknél elővigyázatossággal kell eljárni.

Bizonyos dihidropiridinek adása ritkán praecordialis fájdalom vagy angina pectoris kialakulásához vezethet. Nagyon ritkán az eleve angina pectorisban szenvedő betegnél az ilyen rohamok gyakorisága, időtartama vagy súlyossága megnő. Izolált esetekben myocardialis infarctus is előfordulhat (lásd 4.8 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos fokú vesekárosodás esetén az enalapril-kezelést különös óvatossággal kell megkezdeni. Ezeknél a betegeknél a szérum kálium- és kreatininszintjének rendszeres ellenőrzése a szokásos orvosi gyakorlat részét képezi.

Főként azoknál az enalaprilal kezelt betegeknél számoltak be veseelégtelenség kialakulásáról, akik súlyos szívelégtelenségben vagy vesebetegségben szenvedtek, beleértve az arteria renalis stenosiszt. Ha időben felismerik és megfelelően kezelik, akkor az enalapril-kezeléssel összefüggésbe hozható veseelégtelenség általában reverzibilis.

Bizonyos hypertoniás, korábban vesebetegség szempontjából tünetmentes betegeknél az enalapril diuretikummal történő egyidejű alkalmazása a vér karbamid- és kreatininszintjének emelkedését okozta. Ekkor szükség lehet az enalapril dózisének csökkentésére és/vagy a diuretikumkezelés felfüggesztésére. Ilyen esetekben felmerül a háttérben fennálló arteria renalis stenosis lehetősége (lásd 4.4. „Renovascularis hypertonia” című rész).

Renovascularis hypertonia

Kétoldali arteria renalis stenosisban vagy szoliter vese arteriájának stenosisában szenvedő betegek ACE-gátló kezelése esetén fokozott a súlyos hypotonia és a veseelégtelenség kialakulásának kockázata. A vesefunkció leállása akár kismértékű szérumkreatininszint-változás mellett is bekövetkezhet. Ezeknél a betegeknél a kezelést szigorú orvosi felügyelet mellett alacsony dózissal, óvatos titrálással és a vesefunkció monitorozásával kell elkezdni.

Vesetranszplantáció

A nemrégiben vesetranszplantáción átesett betegek körében nincs tapasztalat a lerkanidipin vagy az enalapril használatával kapcsolatban. Ezért a Lercaton Plus-kezelés nem javasolt.

Májelégtelenség

A lerkanidipin vérnyomáscsökkentő hatása májkárosodásban szenvedő betegeknél fokozottabb lehet. Az ACE-gátlóval végzett kezelés ritkán cholestaticus sárgasággal vagy hepatitisszel kezdődő és fulmináns májnekrózissá fokozódó, esetenként halálos kimenetelű szindróma kialakulásához vezethet. E szindróma mechanizmusa nem tisztázott. Azoknál a betegeknél, akiknél az ACE-gátló-kezelés során sárgaság alakul ki vagy nagymértékben emelkednek a májenzim értékeik, az ACE-gátlót le kell állítani, és a beteg állapotát megfelelő orvosi felügyelet mellett nyomon kell követni.

Peritoneális dialízis

A peritoneális dialízist igénylő betegeknél a lerkanidipin zavaros peritoneális effluens kialakulásával hozható összefüggésbe. A zavarosság a peritoneális kifolyó oldatban a triglicerid-koncentráció megnövekedésének tulajdonítható. Bár a mechanizmus ismeretlen, a zavarosság a lerkanidipin-kezelés abbahagyása után hamarosan megszűnik. Fontos ennek az összefüggésnek a felismerése, mivel a

zavaros peritoneális effluens tévesen fertőző peritonitis diagnózishoz, következőképpen szükségtelen kórházi kezeléshez és empirikus antibiotikum-adagoláshoz vezethet.

Neutropaenia/agranulocytosis

ACE-gátlókkal kezelt betegeknél neutropaenia/agranulocytosis, thrombocytopenia és anaemia kialakulásáról számoltak be. A neutropaenia ritkán fordul elő normál veseműködésű és egyéb komplikációt jelentő tényezőkkel nem rendelkező betegeknél. Az enalapril csak rendkívül körütekintően szabad alkalmazni kollagén vascularis betegségben szenvedő, immunszuppresszív kezelésben részesülő, allopurinollal vagy prokainamiddal kezelt betegeknél vagy e komplikációt jelentő tényezők kombinációja esetén, különösen akkor, ha a beteg már korábban vesekárosodásban szenvedett. Néhány ilyen betegnél súlyos fertőzések is kialakultak, melyek egyes esetekben intenzív antibiotikum-kezelésre sem reagáltak. Amennyiben ezeknél a betegeknél enalapril-kezelést alkalmaznak, javasolt a fehérvérsejtszám rendszeres ellenőrzése, továbbá a beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy a fertőzés bármilyen jeléről azonnal számoljon be.

Túlérzékenység/angioneurotikus ödéma

ACE-gátló-kezelés – beleértve az enalapril-kezelést – kapcsán az arc, a végtagok, az ajak, a nyelv, a glottis és/vagy a gége angioneurotikus ödémájáról számoltak be. Ez a kezelés során bármikor bekövetkezhet. Ilyen esetekben az enalapril-kezelést azonnal fel kell függeszteni és a beteget megfelelően monitorozni kell annak érdekében, hogy a tünetek a beteg hazabocsátásáig teljesen megszűnjenek. Még a respirációs distressz nélkül jelentkező, csupán a nyelv duzzanatára korlátozódó esetekben is szükség lehet a beteg hosszas megfigyelésére, mivel az antihisztamin- és a kortikoszteroid-kezelés nem mindig elegendő.

Nagyon ritkán gége- vagy nyelvödémával járó, végzetes kimenetelű angioödémáról is beszámoltak. A nyelvet, a glottist vagy a géget érintő duzzanat nagy valószínűséggel okoz légúti elzáródást, főként azoknál, akinek kórtörténetében légúti műtét szerepel.

A nyelv, a glottis vagy a gége érintettsége esetén – amikor fennáll a légúti elzáródás veszélye – azonnal meg kell kezdeni a megfelelő kezelést, például subcutan 1:1000 (0,3–0,5 ml) epinefrin-oldatot kell adni és/vagy biztosítani kell az átjárható légutakat.

ACE-gátlóval kezelt fekete bőrű betegek körében gyakrabban számoltak be angioödéma kialakulásáról, mint nem fekete bőrű betegek esetén.

Azoknál a betegeknél, akiknél angioödéma ACE-gátló kezeléstől függetlenül is előfordult már, fokozott lehet az angioödéma kialakulásának kockázata az ACE-gátló alkalmazása során (lásd 4.3 pont).

Az ACE-gátlók szakubitril/valzartán-nal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt az angioödéma kialakulásának fokozott kockázata miatt. A szakubitril/valzartán-kezelést legkorábban 36 órával az enalapril utolsó adagját követően szabad elkezdni. Az enalapril-kezelést legkorábban 36 órával a szakubitril/valzartán utolsó adagját követően szabad elkezdni (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Az ACE-gátlók racekadotrillal, mTOR-gátlókkal (pl. szirolimusz, everolimusz, temszirolimusz) és vildagliptinnal történő egyidejű alkalmazása az angioödéma kialakulásának fokozott kockázatához vezethet (pl. a légutak vagy a nyelv duzzanata, légzőkárosodással vagy anélkül) (lásd 4.5 pont). A racekadotril-, mTOR-gátló- (pl. szirolimusz, everolimusz, temszirolimusz) és vildagliptin-kezelés megkezdésekor elővigyázatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik már ACE-gátló-kezelésben részesülnek.

Anafilaktoid reakciók rovarmérgek elleni deszenzitizációs kezelés során

Ritkán életveszélyes anafilaktoid reakciók fordultak elő a rovarmérgek elleni deszenzitizációs terápia és ACE-gátló egyidejű alkalmazása alatt. Ezek a reakciók elkerülhetők voltak, ha az egyes deszenzitizációs kezeléseket előtt átmenetileg felfüggesztették az ACE-gátló-kezelést.

Anafilaktoid reakciók LDL-aferezis alatt

ACE-gátlót szedő betegeknél ritkán életveszélyes anafilaktoid reakciók fordultak elő dextrán-szulfáttal végzett alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL)-aferezis során. Ezek a reakciók elkerülhetők voltak, ha az egyes aferezis kezeléseket előtt átmenetileg felfüggesztették az ACE-gátló-kezelést.

Hypoglykaemia

Orális antidiabetikummal vagy inzulinval kezelt cukorbetegnek esetén az ACE-gátló-kezelés megkezdésekor a beteget szorosan monitorozni kell a hypoglykaemia szempontjából, főként a kombinált alkalmazás első hónapja során (lásd 4.5 pont).

Köhögés

ACE-gátlók alkalmazásával kapcsolatban köhögésről számoltak be. Ez jellegzetesen száraz, tartós és a gyógyszer elhagyásakor megszűnő köhögés. Az ACE-gátlók által kiváltott köhögést a köhögés differenciáldiagnosztikája során is figyelembe kell venni.

Műtét/anesztézia

Kiterjedt sebészeti beavatkozás vagy hypotoniát kiváltó gyógyszerekkel végzett anesztézia során az enalapril gátolja a kompenzációs reninfelszabadulás által kiváltott angiotenzin-II-képződést. Ha hypotonia lép fel, és vélhetően ez az oka, akkor volumenpótlással lehet korrigálni.

Szérumkáliumszint

Az ACE-gátlók hyperkalaemiát okozhatnak, mivel gátolják az aldoszteron felszabadulását. Ez a hatás az ép vesefunkciójú betegeknek általában nem jelentős. Hyperkalaemia azonban kialakulhat károsodott vesefunkciójú betegeknek és/vagy káliumpótlók (beleértve a sópótlókat), káliummegtakarító diuretikumok, trimetoprim vagy ko-trimoxazol, más néven trimetoprim/szulfametoxazol alkalmazásakor, továbbá különösen aldoszteron-antagonisták vagy angiotenzinreceptor-blokkolók alkalmazása esetén. Az ACE-gátló-kezelésben részesülő betegeknek a káliummegtakarító diuretikumok és angiotenzinreceptor-blokkolók alkalmazása esetén elővigyázatossággal kell eljárni, továbbá a szérumkáliumszint és a vesefunkció monitorozása szükséges (lásd 4.5 pont).

Lítium

A lítium és az enalapril egyidejű alkalmazása általában nem javasolt (lásd 4.5 pont).

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) kettős gátlása

Bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin-II-receptor-blokkolók vagy az aliszkirén egyidejű alkalmazása fokozza a hypotonia, hyperkalaemia és csökkent veseműködés kockázatát (beleértve az akut veseelégtelenséget is), ezért a RAAS ACE-gátlók, angiotenzin-II-receptor-blokkolók vagy aliszkirén kombinált alkalmazásával történő kettős blokkádja nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont). Ha a kettősblokkád-kezelést abszolút szükségesnek ítélik, az csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolitszintek és a vérnyomás szoros monitorozása mellett történhet. Az ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók nem alkalmazhatók egyidejűleg diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknek.

CYP3A4-induktorok

A CYP3A4-enzim-induktorok, például antikonvulzívumok (pl. fenitoin, karbamazepin) és a rifampicin csökkenthetik a lerkanidipin plazmaszintjét, így a lerkanidipin hatásossága a vártnál gyengébb lehet (lásd 4.5 pont).

Etnikai különbségek

A többi ACE-gátlóhoz hasonlóan, az enalapril is kevésbé hatékony vérnyomáscsökkentőnek bizonyulhat fekete bőrű betegek körében, mint a nem fekete bőrű egyéneknél, melynek oka feltehetően a fekete bőrű hypertoniás betegek populációjában nagyobb arányban előforduló alacsony plazmareninszint.

Terhesség

A Lercaton Plus alkalmazása nem javasolt terhesség alatt.

Az enalaprilhoz hasonló ACE-gátlóval történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ACE-gátlóval történő folyamatos kezelés nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeknek olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek biztonságossága terhességben alátámasztott. Az ACE-gátló szedését azonnal abba kell hagyni, amennyiben terhességet állapítottak

meg. Szükség esetén más, megfelelő kezelést kell elkezdni. (lásd 4.3 és 4.6 pont).

A lercanidipin alkalmazása szintén nem javasolt terhesség alatt, illetve fogamzóképes nők körében (lásd 4.6 pont).

Szoptatás

A Lercaton Plus alkalmazása nem javasolt a szoptatás alatt (lásd 4.6 pont).

Gyermekek

A kombináció biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták.

Alkohol

Az alkoholfogyasztás kerülendő, mivel fokozhatja az értágító hatásmechanizmusú antihypertensív gyógyszerek hatását (lásd 4.5 pont).

Laktóz

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Lercaton Plus antihypertensív hatását potencírozhatják más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek, például a diuretikumok, a béta-blokkolók, az alfa-blokkolók és egyéb hatóanyagok.

Ezen kívül a kombinált készítmény egyik vagy másik összetevőjével kapcsolatosan az alábbi interakciókat figyelték meg.

Enalapril-maleát

Az angioödéma kialakulásának kockázatát növelő gyógyszerek

ACE-gátlók egyidejű alkalmazása szakubitril/valzartán-nal ellenjavallt az angioödéma kialakulásának fokozott kockázata miatt (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Az ACE-gátlók egyidejű alkalmazása racekadotrillal, mTOR-gátlókkal (pl. szirolimusz, everolimusz, temszirolimusz) és vildagliptinnel az angioödéma kialakulásának fokozott kockázatához vezethet (lásd 4.4 pont).

A renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer (RAAS) kettős gátlása

A klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin-II-receptor-blokkolók vagy aliszkirén kombinációjával történő kettős blokádjá nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hypotóniát, hyperkalaemiát és beszűkült veseműködést (beleértve az akut veseelégtelenséget is), mint a csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Káliummegtakarító diuretikumok, káliumpótlók vagy káliumtartalmú sópótlók

Bár a szérumban a káliumszintje általában a normáltartományon belül marad, egyes enalaprilal kezelt betegeknek hyperkalaemia fordulhat elő. A káliummegtakarító diuretikumok (pl. spironolakton, triamteren vagy amilorid), a káliumpótlók vagy a káliumtartalmú sópótlók a szérumban a káliumszintjének jelentős növekedését válthatják ki. Elővigyázatosság szükséges az enalapril egyéb, a szérumban a káliumszintet növelő készítményekkel történő együttes alkalmazásakor is, így például trimetoprimmel és ko-trimoxazzal (trimetoprim/szulfametoxazol) történő együttes alkalmazásakor, ugyanis ismert, hogy a trimetoprim káliummegtakarító diuretikumokhoz, például az amiloridhoz hasonló hatást fejt ki. Ezért az enalapril együttes adása az említett gyógyszerekkel nem ajánlatos. Amennyiben az együttadás indokolt, megfelelő óvatossággal és a szérumban a káliumszint gyakori monitorozása mellett kell ezeket alkalmazni.

Ciklosporin

Az ACE-gátlók ciklosporinnal történő egyidejű alkalmazásakor hyperkalaemia fordulhat elő. Javasolt a szérumkáliumszint monitorozása.

Heparin

Az ACE-gátlók heparinnal történő egyidejű alkalmazásakor hyperkalaemia fordulhat elő. Javasolt a szérumkáliumszint monitorozása.

Diuretikumok (tiazidok vagy kacsdiuretikumok)

Nagy dózisú diuretikummal végzett előzetes kezelés az enalapril-kezelés megkezdésekor volumenhiányt és a hypotonia kialakulásának kockázatát okozhatja (lásd 4.4 pont). A vérnyomáscsökkentő hatás a diuretikum elhagyásával, a folyadék- vagy a sóbevitel növelésével vagy kis dózisban kezdett enalapril-kezeléssel csökkenthető.

Egyéb vérnyomáscsökkentő szerek

Az ilyen készítmények egyidejű alkalmazásakor fokozódhat az enalapril vérnyomáscsökkentő hatása. Nitroglicerinnel és más nitrátokkal vagy vazodilatátorokkal együtt adva tovább csökkenhet a vérnyomás.

Lítium

Lítium és ACE-gátlók egyidejű alkalmazása esetén a szérum lítium-koncentrációjának reverzibilis növekedését és a toxicitás reverzibilis fokozódását írták le. Tiazid diuretikumok egyidejű alkalmazása tovább növelheti a lítium-szintet és fokozhatja a lítium-toxicitás kockázatát ACE-gátlók egyidejű alkalmazása során. Az enalapril lítiummal történő egyidejű alkalmazása nem javasolt, ha azonban a kombinált alkalmazás indokolt, akkor a plazma lítium-szintjét gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Triciklusos antidepresszánsok/antipszichotikumok/anesztikumok/narkotikumok

Bizonyos anesztikumok, triciklusos antidepresszánsok és antipszichotikumok ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása tovább csökkentheti a vérnyomást (lásd 4.4 pont).

Nem-szteroid gyulladásgátló szerek (NSAID-ok) beleértve a szelektív ciklooxygenáz-2 (COX-2)-gátlókat

A nem-szteroid gyulladásgátló szerek (NSAID-ok), beleértve a szelektív ciklooxygenáz-2 (COX-2)-inhibitorokat, csökkenthetik a diuretikumok és más antihypertensív szerek hatását. Ezért az angiotenzin-II-receptor-antagonisták, illetve az ACE-gátlók hatását az NSAID-ok, beleértve a szelektív COX-2-gátlókat is, csökkenthetik.

Az NSAID-ok (beleértve a szelektív COX-2-gátlókat) egyidejű alkalmazása angiotenzin-II-receptor-antagonistával vagy ACE-gátlóval additívan növeli a szérumkáliumszintet, és a veseműködés károsodását okozhatja. Ezek a hatások általában reverzibilisek. Ritkán akut veseelégtelenség fordulhat elő, különösen vesekárosodásban szenvedő betegek, (például idős, dehidrált vagy diuretikummal kezelt betegek) esetében. Ezért károsodott veseműködésű betegeknél ezt a kombinációt elővigyázatossággal kell alkalmazni. Ügyelni kell a betegek megfelelő hidráltási állapotára, és meg kell fontolni a vesefunkció monitorozását az együttes kezelés megkezdését követően, valamint a kezelés során rendszeres időközönként.

Arany

Ritkán, arany-injekciós (nátrium-aurotiomalát-) és egyidejű ACE-gátló-, például enalapril-kezelésben részesülő betegek esetében nitritoid reakciókról számoltak be (tünetei többek között az arc kivörösödése, émelygés, hányás és hypotonia).

Szimptomimetikumok

A szimptomimetikumok csökkenthetik az ACE-gátlók vérnyomáscsökkentő hatását.

Antidiabetikumok

Epidemiológiai vizsgálatok arra utalnak, hogy az ACE-gátlók és antidiabetikumok (inzulinok és orális antidiabetikumok) egyidejű alkalmazása fokozhatja a vércukorszint-csökkentő hatást és hypoglykaemia kialakulásának veszélyével járhat. A jelenség előfordulása a kombinált kezelés első heteiben, illetve vesekárosodásban szenvedő betegeknél valószínűbb (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Alkohol

Az alkohol fokozza az ACE-gátlók hypotensív hatását.

Acetilszalicilsav, trombolitikumok és béta-blokkolók

Az enalapril biztonságosan alkalmazható egyidejűleg acetilszalicilsavval (kardiológiai dózistartományban), trombolitikumokkal és béta-blokkolókkal.

Lerkanidipin

Együttadásuk ellenjavallt

CYP3A4-inhibitorok

A lerkanidipinről ismert, hogy a CYP3A4 enzim bontja le, ezért az egyidejűleg alkalmazott CYP3A4-gátlók befolyásolhatják a lerkanidipin metabolizmusát és kiválasztódását. Az erős CYP3A4-gátló ketokonazzal végzett egyik interakciós vizsgálat során a lerkanidipin plazmaszintjének jelentős növekedését (a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület, az AUC 15-szörös növekedését és az eutomer S-lerkanidipin c_{max} értékének 8-szörös növekedését) figyelték meg.

Lerkanidipin és CYP3A4-gátlók (pl. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, eritromicin, troleandomicin, klaritromicin) egyidejű rendelése kerülendő (lásd 4.3 pont).

Ciklosporin

Egyidejű alkalmazásukat követően mind a lerkanidipin, mind a ciklosporin emelkedett plazmaszintjét figyelték meg. Egészséges fiatal önkéntesek bevonásával végzett vizsgálat során, amikor a ciklosporint a lerkanidipin alkalmazása után 3 órával adták be, a plazma lerkanidipin-szintje nem változott, azonban a ciklosporin AUC-értéke 27%-kal emelkedett. A lerkanidipin ciklosporinnal történő egyidejű alkalmazása azonban a lerkanidipin plazmaszintjének 3-szörös emelkedését, míg a ciklosporin AUC-értékének 21%-os növekedését okozta.

A ciklosporint és a lerkanidipint nem szabad egyidejűleg alkalmazni (lásd 4.3 pont).

Grépfrút vagy grépfrútlé

A többi dihidropiridin típusú szerhez hasonlóan, a grépfrút vagy grépfrútlé a lerkanidipin metabolizmusát is gátolhatja, ami megnöveli a lerkanidipin szisztémás hozzáférhetőségét és fokozza a hypotensív hatást.

A lerkanidipint nem szabad grapefrúttal vagy grapefrútlével bevenni (lásd 4.3 pont).

Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt

CYP3A4-induktorok

A lerkanidipin CYP3A4-induktorokkal, például antikonvulzív szerekkel (pl. fenitoin, fenobarbitál, karbamazepin), illetve rifampicinnel történő egyidejű alkalmazása körültekintést igényel, mivel az antihypertensív hatás csökkenhet, ezért a vérnyomást a szokásosnál gyakrabban kell ellenőrizni (lásd 4.4 pont).

Alkohol

Az alkoholfogyasztás kerülendő, mivel fokozhatja az értágító hatásmechanizmusú antihypertensív gyógyszerek hatását (lásd 4.4 pont).

Együttadásukkor elővigyázatossággal kell eljárni, beleértve a dózismódosítást is

A CYP3A4-enzimek szubsztrátjai

Elővigyázatossággal kell eljárni a lerkanidipin és egyéb CYP3A4-szubsztrátok, például terfenadin, asztemizol, III. osztályú antiarrhythmás szerek (pl. amiodaron, kinidin, szotalol) egyidejű rendelése esetén.

Midazolám

Idős önkéntesek esetében az egyidejűleg *per os* adott 20 mg midazolám növelte (kb. 40%-kal) a lerkanidipin felszívódását és csökkentette a felszívódás sebességét (a t_{max} 1,75 órától 3 órára növekedett). A midazolám koncentrációja nem változott.

Metoprolol

Amikor a lerkanidipint metoprolollal – egy főként a májban metabolizálódó béta-blokkolóval – együtt alkalmazták, a metoprolol biohasznosulása nem változott, míg a lerkanidipiné 50%-kal csökkent. Ez feltehetőleg annak tulajdonítható, hogy a béta-blokkolók csökkentik a máj vérátáramlását, így ez az interakció a gyógyszercsoport többi tagjánál is előfordulhat. Következésképpen a lerkanidipin biztonságosan alkalmazható a béta-adrenerg-receptor-blokkoló gyógyszerekkel egyidejűleg, de dózismódosítás válhat szükségessé.

Digoxin

20 mg lerkanidipin tartósan béta-metildigoxint szedő betegeknek történő adagolása során nem mutattak ki farmakokinetikai kölcsönhatást a két szer között. A digoxin c_{max} értéke átlagosan 33%-kal nőtt, az AUC-érték és a renális clearance nem változott jelentősen. Az egyidejű digoxin-kezelésben részesülő betegeket szorosan monitorozni kell a digoxin-toxicitás tüneteinek észlelése céljából.

Egyidejű alkalmazása más gyógyszerekkel

Fluoxetin

Egészséges, 65 ± 7 (átlag \pm SD) éves önkéntesek bevonásával fluoxetinnel (egy CYP2D6- és CYP3A4-inhibitorral) végzett interakciós vizsgálat során nem mutattak ki klinikailag releváns változást a lerkanidipin farmakokinetikájában.

Cimetidin

Napi 800 mg cimetidin egyidejű alkalmazása nem módosítja jelentős mértékben a lerkanidipin plazmaszintjét, nagyobb dózisok adása esetén azonban elővigyázatossággal kell eljárni, mivel a lerkanidipin biohasznosulása és hypotensív hatása fokozódhat.

Szimvasztatin

20 mg lerkanidipin 40 mg szimvasztatinnal történő ismételt egyidejű alkalmazásakor a lerkanidipin AUC-értéke nem változott jelentősen, míg a szimvasztatin AUC-értéke 56%-kal, aktív metabolitja, a béta-hidroxisav AUC-értéke pedig 28%-kal nőtt. Nem valószínű, hogy ezeknek a változásoknak klinikai relevanciájuk van. Interakció nem várható, amennyiben ezeket a javallatoknak megfelelően a lerkanidipint reggel, a szimvasztatint pedig este veszik be.

Warfarin

Egészséges önkénteseknél 20 mg lerkanidipin warfarinnal, éhgyomorra történő egyidejű alkalmazása nem befolyásolta a warfarin farmakokinetikáját.

Diuretikumok és ACE-gátlók

A lerkanidipint biztonságosan alkalmazták együtt diuretikumokkal és ACE-gátlókkal.

Egyéb, vérnyomásra ható gyógyszerek

Ahogy az összes antihypertensív gyógyszer esetében, a lerkanidipinnél is fokozott vérnyomáscsökkentő hatás figyelhető meg ha más, vérnyomásra ható gyógyszerrel, például a húgyúti tünetek kezelésére szolgáló alfa-receptor-blokkolókkal; triciklusos antidepresszánsokkal vagy neuroleptikumokkal együtt adják. Ezzel szemben a vérnyomáscsökkentő hatás csökkenése figyelhető meg kortikoszteroidokkal való egyidejű alkalmazáskor.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Enalapril esetében

Az ACE-gátlók (enalapril) alkalmazása a terhesség első trimeszterében nem javasolt (lásd 4.4 pont). Az ACE-gátlók (enalapril) alkalmazása ellenjavallt a második és harmadik trimeszterben (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Az ACE-gátlók első trimeszterben történő szedését követő teratogén kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem egyértelmű, a kockázat kismértékű növekedése azonban nem zárható ki. Hacsak az ACE-gátlóval történő folyamatos kezelés nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket más, olyan antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek biztonságossága terhességben alátámasztott. Az ACE-gátló szedését azonnal abba kell hagyni, amennyiben terhességet állapítottak meg. Szükség esetén más, megfelelő kezelésre kell átállni.

Ismert, hogy ACE-gátlók második és harmadik trimeszterben történő szedése emberben magzatkárosodást (csökkent veseműködés, oligohydramnion, a koponya csontosodásának visszamaradása) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont). Oligohydramnion előfordulhat, feltehetőleg a magzat csökkent veseműködése miatt, amely a magzat végtag kontraktúrájához, craniofacialis deformációjához és tüdő hypoplasiájához vezethet. Amennyiben az ACE-gátló szedése a terhesség második illetve harmadik trimeszterében történt, a vese és a koponya ultrahangos ellenőrzése javasolt.

Az ACE-gátlót szedő anyák csecsemőit fokozottan meg kell figyelni hypotonia kialakulása szempontjából. (lásd 4.3, 4.4 pontot).

Lerkanidipin esetében

A lerkanidipin terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nincsenek adatok. Bár a lerkanidipinnel végzett állatkísérletek során nem mutattak ki teratogén hatásokat (lásd 5.3 pont), de más dihidropiridin-vegyületek esetében megfigyeltek ilyen hatásokat.

A lerkanidipin nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nőknél, akik nem használnak fogamzásgátlást (lásd 4.4 pont).

Enalapril és lerkanidipin egyidejű alkalmazása esetén

Nem vagy csak korlátozottan áll rendelkezésre megfelelő adat az enalapril-maleát/lerkanidipin-hidroklorid terhes nők körében történő alkalmazásáról. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek a reprodukzív toxicitás megítélésének tekintetében (lásd 5.3 pont).

A Lercaton Plus nem alkalmazható a terhesség második és harmadik trimeszterében. A Lercaton Plus alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében és fogamzásgátlást nem alkalmazó fogamzóképes nők számára.

Szoptatás

Enalapril esetében

A rendelkezésre álló korlátozott mennyiségű farmakokinetikai adat szerint az enalapril nagyon kis koncentrációban választódik ki az anyatejbe (lásd 5.2 pont). Habár ez a koncentráció klinikailag irrelevánsnak tűnik, az enalapril alkalmazása nem javasolt koraszülöttek szoptatásakor, illetve a szülést követő első pár hét alatti szoptatáskor. Ennek oka, hogy fennáll kardiovaszkuláris és renális hatások kialakulásának elméleti kockázata, illetve nincs elegendő klinikai tapasztalat.

Az enalapril alkalmazása idősebb csecsemőt szoptató anyáknál megfontolható, ha a kezelés mindenképpen szükséges és a gyermeket szoros megfigyelés alatt tartják az esetlegesen kialakuló mellékhatások kialakulása tekintetében.

Lerkanidipin esetében

Nem ismert, hogy a lerkanidipin illetve metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Nem lehet kizárni az újszülöttekre/csecsemőkre vonatkozó kockázatot.

A lerkanidipin nem alkalmazható a szoptatás alatt.

Enalapril és lercanidipin egyidejű alkalmazása esetén

A fentiek alapján a Lercaton Plus nem alkalmazható szoptatás alatt.

Termékenység

A lercanidipinre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Néhány kalciumcsatorna-blokkolóval kezelt betegnél leírtak a spermiumok fejében lezajló olyan reverzibilis biokémiai változásokat, amelyek hátrányosan befolyásolhatják a megtermékenyítést. Olyan esetekben, amikor az ismételt *in vitro* megtermékenyítés sikertelen, és egyéb magyarázat nem adódik, a kalciumcsatorna-blokkolók lehetséges hatását figyelembe kell venni.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Lercaton Plus kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Elővigyázatossággal kell eljárni azonban, mivel szédülés, gyengeség, fáradtságérzet és ritkán álmoság előfordulhat (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Lercaton Plus biztonságosságát öt kettős vak kontrolllos klinikai vizsgálat és két hosszú távú, nyílt meghosszabbítási időszak keretében értékelték. Összesen 1 141 beteg részesült 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg vagy 20 mg/20 mg Lercaton Plus-kezelésben. A kombinált kezelés során a mellékhatások hasonlóak voltak az egyes hatóanyagok önmagukban történő alkalmazása során megfigyelhető mellékhatásokhoz. A Lercaton Plus-kezelés során leggyakrabban megfigyelt mellékhatások a köhögés (4,03 %), a szédülés (1,67 %) és a fejfájás (1,67 %) voltak.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi táblázatban található a Lercaton Plus 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg vagy 20 mg/20 mg készítménnyel végzett vizsgálatok során jelentett azon mellékhatások felsorolása, amelyeknél valószínűsíthető az ok-okozati összefüggés a gyógyszer szedésével. A mellékhatások a MedDRA szervrendszeri és gyakorisági kategóriák szerint vannak felsorolva: nagyon gyakori (>1/10), gyakori ($\geq 1/100$ – <1/10), nem gyakori ($\geq 1/1000$ – <1/100), ritka ($\geq 1/10\ 000$ – <1/1000), nagyon ritka (<1/10 000), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Thrombocytopaenia
Ritka:	Csökkent hemoglobinszint
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Ritka:	Túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Hyperkalaemia
Pszichiátriai kórképek	
Nem gyakori:	Szorongás
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Szédülés, fejfájás
Nem gyakori:	Orthostaticus szédülés
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Nem gyakori:	Vertigo
Ritka:	Tinnitus
Szívbetegségek	
Nem gyakori:	Tachycardia, palpitatio
Érbetegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Kipirulás, hypotonia

Ritka:	Keringés-összeomlás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori:	Köhögés
Ritka:	Torokszárazság, oropharyngealis fájdalom
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Hasi fájdalom, obstipatio, hányinger
Ritka:	Dyspepsia, ajaködéma, ízérzési rendellenesség, hasmenés, szájszárazság, gingivitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nem gyakori:	Emelkedett SGPT- (ALAT-) és SGOT- (ASAT-) szintek
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori:	Erythema
Ritka:	Angioödéma, arcduzzanat, dermatitis, kiütés, urticaria
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori:	Arthralgia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Pollakisuria
Ritka:	Nocturia, polyuria
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Ritka:	Erectilis dysfunctio
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nem gyakori:	Asthenia, kimerültség, hõhullámok, perifériás ödéma

Az egyetlen betegnél előforduló mellékhatásokat a „ritka” gyakorisági kategória alatt tüntettük fel.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Az enalapril- és lerkanidipin-monoterápia mellett gyakran tapasztalható kiválasztott mellékhatások incidenciáját az alábbi táblázatban mutatjuk be a kettős vak, randomizált, faktoriális elrendezésű klinikai vizsgálat beszámolója alapján:

	Placebo (n=113)	E20 (n=111)	L20 (n=113)	E20/L20 (n=116)
Bármilyen mellékhatást mutató alany	5,3%	10,8%	8,8%	8,6%
Köhögés	1,8%	3,6%	-	1,7%
Szédülés	-	1,8%	-	0,9%
Fejfájás	0,9%	0,9%	1,8%	0,9%
Perifériás oedema	0,9%	-	1,8%	-
Tachycardia	-	1,8%	3,5%	0,9%
Palpitatio	-	0,9%	0,9%	-
Kipirulás	-	-	1,8%	0,9%
Börkiütés	-	0,9%	0,9%	-
Fáradtság	-	-	-	0,9%

További információ az egyes komponensekre vonatkozóan

Az egyik komponenssel (enalaprillal vagy lerkanidipinnel) kapcsolatosan jelentett mellékhatások a Lercaton Plus alkalmazása során is előfordulhatnak, még akkor is, ha azokat a klinikai vizsgálatok vagy a forgalomba hozatal követő időszak során nem figyelték meg.

Enalapril önmagában

A nemkívánatos gyógyszerhatások közül az alábbiakról számoltak be az enalapril esetében:

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:

Nem gyakori: anaemia (ideértve az aplasticus és haemolyticus formát)

Ritka: neutropaenia, a haemoglobin szint és a hematokritérték csökkenése, thrombocytopaenia, agranulocytosis, csontvelődepresszió, pancytopaenia, lymphadenopathia, autoimmun betegségek

Endokrin betegségek és tünetek:

Nem ismert: SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion – antidiuretikus hormon termelési zavar szindróma)

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:

Nem gyakori: hypoglykaemia (lásd 4.4 pont)

Pszichiátriai kórképek:

Gyakori: depresszió

Nem gyakori: zavartság, idegesség, álmatlanság

Ritka: kóros álmok, alvászavar

Idegrendszeri betegségek és tünetek:

Nagyon gyakori: szédülés

Gyakori: fejfájás, syncope, az érzés megváltozása

Nem gyakori: aluszékonyság, paraesthesia, vertigo

Szembetegségek és szemészeti tünetek:

Nagyon gyakori: homályos látás

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei:

Nem gyakori: tinnitus

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:

Gyakori: mellkasi fájdalom, szívritmuszavar, angina pectoris, tachycardia

Nem gyakori: palpitatio, myocardialis infarctus vagy cerebrovascularis esemény*, nagy kockázatú betegeknel feltehetőleg a túlzott hypotonia miatt (lásd 4.4 pont)

* Klinikai vizsgálatokban az előfordulási gyakoriság hasonló volt a placebo- és az aktív kontroll csoport között.

Érbetegségek és tünetek:

Gyakori: hypotonia (beleértve az orthostaticus hypotoniát is)

Nem gyakori: kipirulás (hőhullámok), orthostaticus hypotonia

Ritka: Raynaud-jelenség

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek:

Nagyon gyakori: köhögés

Gyakori: dyspnoe

Nem gyakori: rhinorrhoea, torokfájás és rekedtség, bronchospasmus/asthma

Ritka: pulmonalis infiltratum, rhinitis, allergiás alveolitis/eosinophil pneumonia

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:

Nagyon gyakori: hányinger

Gyakori: hasmenés, hasi fájdalom

Nem gyakori: ileus, pancreatitis, hányás, dyspepsia, obstipatio, anorexia, gyomorirritáció, szájszárazság, pepticus fekély

Ritka: stomatitis/apthosus ulceratio, glossitis

Nagyon ritka: intestinalis angioödéma

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:

Ritka: májelégtelenség, hepatocellularis vagy cholestaticus hepatitis; necrosissal, cholestasissal (sárgasággal) járó hepatitis

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:

Gyakori: kiütés, túlérzékenység/angioneurotikus ödéma: beszámoltak az arcon, a végtagokon, az ajakokon, a nyelven, a glottison és/vagy a gégen jelentkező angioneurotikus ödémáról (lásd 4.4 pont).

Nem gyakori: diaphoresis, pruritus, urticaria, alopecia

Ritka: erythema multiforme, Stevens–Johnson-szindróma, exfoliativ dermatitis, toxikus epidermalis necrolysis, pemphigus, erythroderma

Beszámoltak egy tünetegyüttesről, amelyre az alábbi tünetek közül néhány, vagy akár az összes jellemző lehet: láz, serositis, vasculitis, myalgia/myositis, arthralgia/arthritis, antinukleáris antitest (ANA) pozitivitás, megnövekedett vérsüllyedés, eosinophilia és leucocytosis. Bőrkiütés, fényérzékenység vagy egyéb bőrelváltozások is előfordulhatnak.

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:

Nem gyakori: izomgörcsök

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:

Nem gyakori: vesefunkció-zavar, veseelégtelenség, proteinuria

Ritka: oliguria

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek:

Nem gyakori: impotencia

Ritka: gynaecomastia

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:

Nagyon gyakori: gyengeség

Gyakori: fáradtságérzet

Nem gyakori: rossz közérzet, láz

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:

Gyakori: hyperkalaemia, a szérum-kreatininszint emelkedése

Nem gyakori: karbamidszint-emelkedés, hyponatremia

Ritka: májenzimszintek emelkedése, a szérum-bilirubinszint emelkedése.

Lerkanidipin önmagában

Klinikai vizsgálatok során és a forgalomba kerülést követően a leggyakrabban jelentett gyógyszer mellékhatások a perifériás ödéma, a fejfájás, a kipirulás (hóhullámok), a tachycardia és a palpitatio voltak.

Immunrendszeri betegségek és tünetek:

Ritka: túlérzékenység

Idegrendszeri betegségek és tünetek:

Gyakori: fejfájás

Nem gyakori: szédülés

Ritka: aluszékonyság, syncope

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:

Gyakori: tachycardia, palpitatio

Ritka: angina pectoris

Érbetegségek és tünetek:

Gyakori: kipirulás (hőhullámok)

Nem gyakori: hypotonia

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:

Nem gyakori: nausea, dyspepsia, gyomortáji fájdalom

Ritka: hányás, hasmenés

Nem ismert: gingiva-hypertrophia¹, zavaros peritoneális effluens¹

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:

Nem ismert: szérumszulfotranszaminázszint-emelkedés¹

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:

Nem gyakori: kiütés, pruritus

Ritka: urticaria

Nem ismert: angioödéma¹

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:

Nem gyakori: izomfájdalom

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:

Nem gyakori: polyuria

Ritka: pollakisuria

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:

Gyakori: perifériás ödéma

Nem gyakori: gyengeség, fáradtságérzet

Ritka: mellkasi fájdalom

¹ világszerte spontán bejelentésekből származó mellékhatások a forgalomba hozatalt követően

Néhány dihidropiridin típusú szer ritkán szív táji fájdalmat vagy angina pectorist válthat ki. Nagyon ritkán az eleve angina pectorisban szenvedő betegnél az ilyen rohamok gyakorisága, időtartama vagy súlyossága megnő. Izolált esetekben myocardialis infarctust is megfigyeltek.

A lerkanidipin nem befolyásolja a vércukor-, illetve a szérumlipidszintet.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladozás

A forgalomba hozatalt követő időszakban néhány esetben 100–1000 mg enalapril/lerkanidipin szándékos beviteléről számoltak be, amely kórházi kezelést igényelt. A jelentett tüneteket (szisztolés vérnyomáscsökkenést, bradycardiát, nyugtalanságot, szomnolenciát és ágyéki fájdalmat) okozhatta más (pl. béta-blokkoló) gyógyszerek nagy dózisban történő egyidejű bevétele is.

Az önmagában alkalmazott enalapril, illetve lerkanidipin túladagolásának tünetei:

Az enalapril túladagolásával kapcsolatosan ezidáig jelentett legjellemzőbb tünet a (tabletták bevétele után körülbelül hat órával jelentkező) kifejezett hypotoniával, a renin-angiotenzin-rendszer blokádjával és stuporral járó állapot. Az ACE-gátlók túladagolásával kapcsolatos tünetek lehetnek a keringési elégtelenség, az elektrolit-egyensúly zavarai, a veseelégtelenség, a hyperventilatio, a tachycardia, a palpitatio, a bradycardia, a szédülés, a szorongás és a köhögés.

300 mg illetve 440 mg enalapril bevitelét követően az enalaprilát szérumszintje 100-szor illetve 200-szor magasabb volt, mint a szokásos terápiás dózis bevitelét követően.

Hasonlóan más dihidropiridin típusú vegyületekhez, a lerkanidipin túladagolása jelentős hypotoniával járó nagy fokú perifériás vasodilatációt és reflexes tachycardiát eredményez. Nagyon nagy dózisokban azonban elveszhet a perifériás szelektivitás, ami bradycardiához és negatív inotróp hatáshoz vezethet. A túladagolással kapcsolatos leggyakoribb mellékhatások a hypotonia, a szédülés, a fejfájás és a palpitiatio.

Az önmagában alkalmazott enalapril, illetve lerkanidipin túladagolásának kezelése:

Az enalapril túladagolásának javasolt kezelése az intravénás sóoldat alkalmazása. Hypotonia esetén a beteget shock pozícióba kell fektetni. Amennyiben rendelkezésre állnak, megfontolható angiotenzin-II-infúzió és/vagy katekolaminok intravénás alkalmazása. Amennyiben a tablettákat nemrég vették be, akkor meg kell próbálni eltávolítani a szervezetből az enalapril-maleátot (pl. hánytatással, gyomormosással; adszorbensek, illetve nátrium-szulfát alkalmazásával). Az enalaprilát hemodialízissel eltávolítható a keringésből (lásd 4.4 pont). Terápiarezisztens bradycardia esetén pacemaker-kezelés javasolt. Az élettani paramétereket, a szérum elektrolit- és a kreatinin-koncentrációkat folyamatosan monitorozni kell.

Lerkanidipin túladagoláskor a klinikailag szignifikáns hypotonia aktív cardiovascularis támogatást igényel, beleértve a szív- és a légzésfunkció gyakori megfigyelését, a végtagok felemelését, valamint a keringő folyadéktérfogat és a vizelet mennyiségének megfigyelését. A lerkanidipin tartós farmakológiai hatása miatt alapvető fontosságú, hogy a beteg cardiovascularis státuszát legalább 24 órán át monitorozni kell. Mivel a készítmény erősen kötődik fehérjékhez, a dialízis valószínűleg nem hatásos. Azokat a betegeket, akiknél közepesen súlyos vagy súlyos mérgezés feltételezhető, intenzív osztályon kell megfigyelni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: ACE-gátlók és kalciumcsatorna-blokkolók: enalapril és lerkanidipin.

ATC kód: C09BB02

A Lercaton Plus egy ACE-gátló (enalapril) és egy kalcium-csatorna-blokkoló (lerkanidipin), két, egymást kiegészítő hatásmechanizmusú vérnyomáscsökkentő gyógyszer fix kombinációja, ami az esszenciális hipertóniában szenvedő betegek kezelésére szolgál.

Enalapril

Az enalapril-maleát az enalapril maleátsója, ami két aminosav, az L-alanin és az L-prolin származéka. Az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) olyan peptidil-dipeptidáz, amely az angiotenzin-I átalakulását katalizálja a vazopresszor hatású angiotenzin-II-vé. Az abszorpció után az enalapril enalapriláttá hidrolizálódik, amely gátolja az ACE-t. Az ACE gátlásának hatására a plazma angiotenzin-II-szintje csökken, ami megnövekedett plazma-reninaktivitáshoz (a reninfelszabadulás negatív visszacsatolásának eltávolítása miatt) és csökkent aldoszteronszekréciónak vezet.

Mivel az ACE azonos a kinináz-II-vel, az enalapril egy potens vazodepresszor peptid, a bradikinin lebontását is gátolhatja. Ennek a mechanizmusnak az enalapril terápiás hatásaiban betöltött szerepe azonban még nem tisztázott.

Bár az enalapril vérnyomáscsökkentő mechanizmusa elsősorban a renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer szuppressziójának tulajdonítható, az enalapril még alacsony reninszinttel rendelkező betegeknél is antihypertensív hatású.

Az enalapril alkalmazása hipertensív betegeknél a fekvő és álló helyzetben mért vérnyomásértékeket egyaránt csökkenti, a szívfrekvencia jelentős növelése nélkül.

A tünetekkel járó orthostaticus hypotonia nem gyakori. Néhány beteg esetén az optimális vérnyomáscsökkentés beállításához néhány hetes kezelésre is szükség lehet. Az enalapril szedésének hirtelen abbahagyása nem járt gyors vérnyomásnövekedéssel.

Az ACE-aktivitás hatásos gátlása általában 2–4 órával az enalapril egyszeri dózisának szájon át történő bevételét követően be. A vérnyomáscsökkentő hatás általában egy órával a bevétel után jelentkezik, míg a maximális vérnyomáscsökkenés bevitelt követően 4–6 órával alakul ki. A hatás időtartama dózisfüggő, de kimutatták, hogy a javasolt dózisok alkalmazását követően a vérnyomáscsökkenés és a hemodinamikai hatások legalább 24 órán keresztül fennállnak.

Esszenciális hipertóniában szenvedő betegek körében végzett hemodinamikai vizsgálatokban a vérnyomáscsökkenés a perifériás artériás ellenállás csökkenésével és a perctérfogat (cardiac output, CO) növekedésével járt, és a szívfrekvencia kismértékben vagy egyáltalán nem változott. Az enalapril bevitelét követően a vese véráramlása nőtt, míg a glomerulus filtrációs ráta (GFR) változatlan maradt. Nátrium- vagy vízretenció jelét nem tapasztalták. A kezelés előtt alacsony glomerulus filtrációs rátával rendelkező betegeknél azonban a GFR általában megnőtt.

Vesebetegségben szenvedő cukorbeteg és nem cukorbeteg alanyok körében végzett rövid távú klinikai vizsgálatok során az albuminuria, valamint a vizelettel történő IgG- és össz-fehérjeürítés csökkenését figyelték meg enalapril alkalmazása után.

Két nagy, randomizált, kontrollos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták az ACE-gátló és angiotenzin-II-receptor-blokkoló kombinált alkalmazását.

Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeken végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó 2-es típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot 2-es típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeken végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelhető képest nőtt a hyperkalaemia, akut veseelégtelenség és/vagy hypotonia kockázata. A hasonló farmakodinámiás tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók esetében is relevánsak.

Ezért az ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor blokkolók nem adhatók együtt diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e a standard ACE-gátló vagy angiotenzin-II-receptor blokkoló kezelés kiegészítése aliszkirénnel 2-es típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknél. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkirén-csoportban, mint a placebo csoportban, és a jelentős mellékhatások, illetve súlyos mellékhatások (hyperkalaemia, hypotonia és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkirén-csoportban, mint a placebo csoportban.

Lerkanidipin

A lerkanidipin a dihidropiridin csoportba tartozó kalcium-antagonista, amely gátolja a kalcium szív- és simaizomba történő transzmembrán beáramlását. A vérnyomáscsökkentő hatás a vascularis simaizmokra kifejtett közvetlen relaxáló hatáson alapul, ami a teljes perifériás ellenállás csökkentésével jár. Rövid farmakokinetikai plazmafelezési ideje ellenére, magas membrán partíciók együtthatója miatt a lerkanidipin tartós antihypertensív hatással rendelkezik, és magas vascularis szelektivitása miatt nem rendelkezik negatív inotróp hatással.

Mivel a lerkanidipin által létrehozott vasodilatatio fokozatosan alakul ki, reflex tachycardiával kísért akut hypotonia csak ritkán fordult elő a hipertóniás betegek körében.

Más aszimmetrikus 1,4-dihidropiridinekhez hasonlóan, a lerkanidipin vérnyomáscsökkentő hatása is főleg az S-enantiomernek köszönhető.

Enalapril/Lerkanidipin

E hatóanyagok kombinációjának additív antihypertensiv hatása van, így hatékonyabban csökkentik a vérnyomást, mint az egyes komponensek önmagukban.

- Lercaton Plus 10 mg/10 mg filmtabletta

Kulcsfontosságú, III. fázisú, kettős vak, enalapril-kezelés hozzáadásával végzett klinikai vizsgálatban, amit 342, a lerkanidipin 10 mg-os dóziséval történő kezelésre nem reagáló (nonresponder, szisztémás diasztolés vérnyomás: 95–114, szisztolés vérnyomás 140–189 Hgmm) beteg körében végeztek, a mélyponti szisztolés vérnyomás csökkenése 5,4 Hgmm-rel nagyobb volt enalapril 10 mg/lerkanidipin 10 mg kombinációja esetén, mint önmagában alkalmazott lerkanidipin 10 mg esetén 12 hetes kettős vak vizsgálat után (-7,7 Hgmm vs. -2,3 Hgmm, $p < 0,001$). A mélyponti diasztolés vérnyomás csökkenése is 2,8 Hgmm-rel nagyobb volt a kombináció, mint a monoterápia esetén (-7,1 Hgmm vs. -4,3 Hgmm, $p < 0,001$). A választ mutatók aránya szignifikánsan nagyobb volt a kombinált kezelés, mint a monoterápia esetén: 41% vs. 24% ($p < 0,001$) a szisztolés vérnyomás és 35% vs. 24% ($p = 0,032$) a diasztolés vérnyomás esetén. A kombinált kezelésben részesülő betegek szignifikánsan nagyobb aránya tapasztalta a szisztolés (39% vs. 22%, $p < 0,001$) és a diasztolés (29% vs. 19%, $p = 0,023$) vérnyomás normalizálódását, a monoterápiában részesülő betegekhez képest. A vizsgálat nyílt, hosszú távú utánkövetési fázisa során megengedett volt a kezelés enalapril 20 mg/lerkanidipin 10 mg-ra történő titrálása, amennyiben a vérnyomás 140/90 Hgmm fölött maradt. A titrálásra 221-ből 133 beteg esetében került sor, és a diasztolés vérnyomás ezen esetek egyharmadában normalizálódott.

- Lercaton Plus 20 mg/10 mg filmtabletta

Kulcsfontosságú, III. fázisú, kettős vak, lerkanidipin-kezelés hozzáadásával végzett klinikai vizsgálatban, amit 327, az enalapril 20 mg kezelésre nem reagáló (nonresponder, szisztémás diasztolés vérnyomás: 95–114, szisztolés vérnyomás 140–189 Hgmm) beteg körében végeztek, a mélyponti szisztolés (-9,8 vs. -6,7 Hgmm, $p = 0,013$) és diasztolés (-9,2 vs. -7,5 Hgmm, $p = 0,015$) vérnyomás csökkenése szignifikánsan nagyobb volt enalapril 20 mg/lerkanidipin 10 mg kombinációja esetén, mint monoterápia esetén. A választ mutatók aránya nem volt szignifikánsan nagyobb a kombinált kezelés, mint a monoterápia esetén (53% vs. 43%, $p = 0,076$ a szisztémás diasztolés és 41% vs. 33%, $p = 0,116$ a szisztolés vérnyomás esetén) és a kombinált kezelésben részesülő betegek közül nem tapasztalták szignifikánsan többen a szisztémás diasztolés (48% vs. 37%, $p = 0,055$) és a szisztémás szisztolés (33% vs. 28%, $p = 0,325$) vérnyomás normalizálódását a monoterápiában részesülő betegekhez képest.

- Lercaton Plus 20 mg/20 mg filmtabletta

Placebo- és aktív kontrolllos, randomizált, kettős vak, faktoriális elrendezésű, 1 039 közepes mértékű (rendelőben mért szisztémás diasztolés vérnyomás 100–109 Hgmm, szisztolés vérnyomás < 180 Hgmm és az otthon mért diasztolés vérnyomás ≥ 85 Hgmm) hypertóniában szenvedő beteg körében végzett vizsgálatban a 20 mg enalaprilal és 20 mg lerkanidipinnel történő kezelésben részesülő betegek körében szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentek a rendelőben és az otthon mért diasztolés és szisztolés vérnyomásértékek mint a placebo csoportban ($p < 0,001$). A rendelőben mért kiindulási mélyponti diasztolés vérnyomásérték klinikailag szignifikánsan nagyobb mértékben változott a kombinált 20 mg/20 mg kezelés (-15,2 Hgmm, $n = 113$) esetén mind az önmagában alkalmazott 20 mg enalapril (-11,3 Hgmm, $p = 0,004$, $n = 113$), illetve 20 mg lerkanidipin (-13,0 Hgmm, $p = 0,092$, $n = 113$) kezeléshez képest. Ehhez hasonlóan a rendelőben mért kiindulási mélyponti szisztolés vérnyomás változásában kombinált, 20 mg/20 mg kezelés (-19,2 Hgmm) és az önmagában alkalmazott 20 mg lerkanidipin (-13,0 Hgmm, $p = 0,002$), illetve 20 mg enalapril (-15,3 Hgmm, $p = 0,055$) kezelés hatására szintén klinikailag jelentős különbség volt megfigyelhető. Az otthon mért szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek is klinikailag jelentős mértékben különböztek. A diasztolés (75%) és a szisztolés (71%) vérnyomásértékek szempontjából választ mutató betegek aránya szignifikánsan nagyobb volt a 20 mg/20 mg kombinált kezelési csoportban, mint a placebo csoportban ($p < 0,001$), illetve a két monoterápiás csoportban ($p < 0,01$). A 20 mg/20 mg kombinált kezelésben részesülő betegek körében nagyobb arányban fordult elő a vérnyomás normalizálódása (42%), mint a placebo csoportban (22%).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az enalapril és a lerkanidipin egyidejű alkalmazása során nem figyeltek meg farmakokinetikai interakciókat.

Az enalapril farmakokinetikája

Felszívódás

A szájon át bevett enalapril gyorsan felszívódik, a szérumszűcskoncentráció egy órán belül kialakul. A vizelettel történő kiválasztás alapján a szájon át alkalmazott enalapril-maleátnak körülbelül a 60%-a szívódik fel. A szájon át alkalmazott enalapril felszívódását nem befolyásolja, ha étel van a gastrointestinalis traktusban.

Eloszlás

Az abszorpciót követően a szájon át bevett enalapril gyorsan és nagymértékben hidrolizálódik a potens angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor enalapriláttá. Az enalaprilát csűcskoncentrációja a szérumban az enalapril-maleát bevétele után körülbelül 4 órával alakul ki. A szájon át bevett, több dózis enalapril effektív felezési ideje az enalaprilát akkumulációja szempontjából 11 óra. Normál vesefunkcióval rendelkező alanyok esetén az enalaprilát egyensűlyi szérumszűcskoncentrációja a kezelés után négy nappal alakult ki.

A terápiás szempontból releváns teljes koncentrációtartományban a humán plazmaproteinekhez kötődő enalaprilát aránya nem haladja meg a 60%-ot.

Biotranszformáció

Az enalapriláttá történő átalakuláson kívül további jelentős mértékű metabolizmus létre nincs bizonyíték.

Elimináció

Az enalaprilát elsősorban a vesén keresztül választódik ki. A vizeletben található fő komponens az enalaprilát, ami körülbelül a dózis 40%-ának felel meg, valamint a változatlan formájú enalapril (kb. 20%).

Vesekárosodás

Az enalapril- és az enalaprilát-expozíció veseelégtelenségben szenvedő betegek körében fokozott. Az enyhe és közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 40–60 ml/perc), az enalaprilát egyensűlyi AUC-értéke körülbelül kétszer akkora volt, mint a normál vesefunkciójú betegeknél napi egyszeri 5 mg-os dózis után. Súlyos fokú vesekárosodás (kreatinin-clearance \leq 30 ml/perc) esetén az AUC-érték körülbelül 8-szorosára nőtt. Ilyen mértékű vesekárosodásban az enalaprilát effektív felezési ideje és az egyensűlyi koncentráció kialakulásáig eltelt idő több dózis enalapril-maleát bevétele után megnyúlt (lásd 4.2 pont).

Az enalaprilát hemodialízissel eltávolítható az általános keringésből. A dialízis clearance-e 62 ml/perc.

Szóptatás

20 mg enalapril egyszeri *per os* adását követően 5 posztpartum nő esetében az adagolást követően 4-6 órával mértek az anyatejben szűcskoncentrációt (átlag: 1,7 mikrogramm/l; 0,54-5,9 mikrogramm/l). Az enalaprilát átlagos szűcskoncentrációja 1,7 mikrogramm/l (1,2 – 2,3 mikrogramm/l) volt; a szűcsok különböző időpontokban alakultak ki a 24 órás időintervallum alatt. A tejben mért szűcskoncentrációk alapján a becslt maximális bevitel egy kizárólag anyatejjel táplált csecsemő esetén az anyának adott (testtömegre számított) dózis kb. 0,16%-a.

Egyetlen nő esetében, aki 11 hónapon át napi 10mg enalaprilát kapott *per os*, az adagolást követően 4 órával jelentkezett a tejben a szűcskoncentráció (2 mikrogramm/l), illetve az adagolást követően 9 órával az enalaprilát szűcskoncentrációja 0,75 mikrogramm/l volt. A tejben az enalapril és enalaprilát 24 órás intervallum alatt mért összkoncentrációja 1,44 mikrogramm/l és 0,63 mikrogramm/l volt. A tejben az enalaprilát koncentrációját nem lehetett meghatározni (<0,2 mikrogramm/l).

Egy anyánál, 5mg enalapril egyszeri *per os* adását követően 4 órával, illetve két anyánál 10 mg enalapril egyszeri *per os* adását követően 4 órával az enalaprilát koncentrációját nem lehetett meghatározni (<0,2 mikrogramm/l). Az enalapril koncentrációját egyik esetben sem határozta meg.

A lerkanidipin farmakokinetikája

Felszívódás

A lerkanidipin szájon át történő alkalmazást követően teljesen felszívódik, a plazma-csúcskoncentráció körülbelül 1,5–3 óra múlva alakul ki.

A lerkanidipin két entantiomerje hasonló plazmaszintprofillal rendelkezik: a plazma-csúcskoncentrációk kialakulásához szükséges idő azonos, a plazma-csúcskoncentráció és az AUC-értékek pedig átlagosan 1,2-szer magasabbak az S-entiomer esetén. A két enantiomer eliminációs felezési ideje lényegében azonos. A két enantiomer között *in vivo* nem figyeltek meg átalakulást.

A nagymértékű first-pass metabolizmusnak köszönhetően *per os* alkalmazott lerkanidipin abszolút biohasznosulása nem éhgyomri körülmények között körülbelül 10%. Egészséges önkéntesek körében azonban az éhgyomorra bevett készítmény biohasznosulása egyharmadára csökken.

A lerkanidipin orális biohasznosulása négyszeresére nő, ha legfeljebb 2 órával, magas zsírtartalmú étkezést követően veszik be. A gyógyszert ennél fogva étkezés előtt kell bevenni.

Eloszlás

A plazmából a szövetekbe és szervekbe jutás gyors és széles körű.

A lerkanidipin plazmaprotein-kötődése meghaladja a 98%-ot. Mivel a plazmaprotein szintek a súlyos fokú vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek esetén csökkentek, a gyógyszer szabad frakciója magasabb lehet.

Biotranszformáció

A lerkanidipint a CYP3A4 nagymértékben metabolizálja; az eredeti hatóanyag sem a vizeletből, sem a székletből nem mutatható ki. Túlnyomórészt inaktív metabolitokká alakul át, és a dózis körülbelül 50%-a választódik ki a vizeletbe.

Humán májmikroszómákon végzett *in vitro* kísérletek szerint a lerkanidipin 20 mg-os dózisának beadása után mért csúcskoncentrációk 160-szorosa, illetve 40-szerese esetén enyhén gátolja a CYP3A4 és a CYP2D6 enzimeket.

Továbbá, humán interakciós vizsgálatok szerint a lerkanidipin nem módosítja a CYP3A4 egyik jellemző szubsztrátja, a midazolám, illetve a CYP2D6 egyik jellemző szubsztrátja, a metoprolol plazmaszintjét. Ezért terápiás dózisban a lerkanidipin várhatóan nem gátolja a CYP3A4, illetve a CYP2D6 enzimek által metabolizált gyógyszerek biotranszformációját.

Elimináció

Az elimináció alapvetően biotranszformáció formájában történik.

A számítások alapján az átlagos terminális eliminációs felezési idő 8–10 óra, és a lipidmembránokhoz történő nagymértékű kötődés miatt a terápiás aktivitás 24 órán keresztül tart. Ismételt alkalmazás után nem mutattak ki akkumulációt.

Linearitás/nem-linearitás

A lerkanidipin *per os* alkalmazását követően a plazmaszint nem közvetlenül arányos a dózissal (nemlineáris kinetika). 10, 20, ill. 40 mg esetén a plazma-csúcskoncentrációk aránya 1:3:8 volt, és a plazmakoncentráció-idő görbe alatti területek aránya 1:4:18 volt, ami a first-pass metabolizmus progresszív szaturációjára utal. Ennek megfelelően a biohasznosulás a dózis növelésével nő.

Különleges betegcsoportok

Kimutatták, hogy a lerkanidipin farmakokinetikája időseknél, valamint enyhe vagy közepesen súlyos fokú vesekárosodásban és enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél hasonló az általános betegpopulációnál megfigyeltekhez. Súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő vagy dialízisre szoruló betegeknél a gyógyszer nagyobb koncentrációját figyelték meg (körülbelül

70%-kal). A közepesen súlyos és súlyos fokú májkárosodásban szenvedőknél a lerkanidipin szisztémás biohasznosulása megemelkedhet, mivel a gyógyszer metabolizmusa egészséges szervezetben jelentős mértékben a májban zajlik.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Enalapril/lerkanidipin kombináció

Az enalapril és lerkanidipin fix kombinációjának esetleges toxicitását patkányokon vizsgálták legfeljebb 3 hónapig tartó *per os* adagolást követően, valamint két genotoxicitási teszt segítségével. A kombinációban történő alkalmazás nem befolyásolta az egyes komponensek egyedi toxikológiai profilját.

A két összetevőre, az enalaprilra és a lerkanidipinre önmagában az alábbi adatok vonatkoznak:

Enalapril

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Patkányokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok alapján az enalapril nem gyakorol negatív hatást a fertilitásra sem a reprodukivitásra, továbbá nem teratogén. Egy nőstény patkányokkal végzett vizsgálatban az állatoknak a párzást megelőző időszakról a gesztáció ideje alatt adagolták az enalapril, aminek következtében az utódok gyakrabban pusztultak el a szoptatás ideje alatt. Kimutatták, hogy a vegyület átjut a placentán és kiválasztódik az anyatejbe. Az angiotenzin-konvertáló-enzim gátlószereinek osztálya nemkívánatos hatásokat indukál a magzati fejlődés késői időszakában, ami magzati elhalást, és elsősorban a koponyát érintő kongenitális hatásokat eredményez. Foetotoxicitásról, a méhen belüli növekedési retardációról és nyitott ductus arteriosusról is beszámoltak. Úgy tűnik, hogy ezek a fejlődési rendellenességek részben az ACE-gátlók magzati renin-angiotenzin-rendszerre gyakorolt közvetlen hatásának, részben pedig az anyai hypotonia miatt kialakuló ischaemiának, valamint a magzati-placentáris véráramlás és a magzathoz szállított oxigén-/tápanyagmennyiség csökkenésének következtében alakultak ki.

Lerkanidipin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukciós-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A patkányokon és kutyákon végzett, hosszú távú vizsgálatokban megfigyelt jelentős hatások közvetlenül vagy közvetett módon kapcsolatban voltak a Ca-antagonisták nagy dózisaik ismert hatásaival, amely elsősorban a túlzott farmakodinámiai aktivitást tükrözi.

A lerkanidipin-kezelés patkányok esetében nem járt a termékenységre vagy az általános szaporodási teljesítményre gyakorolt hatásokkal, de nagy dózisokban pre- és posztimplantációs veszteségeket és a magzati fejlődés késését okozta. Patkányok és nyulak esetében nem találtak bizonyítékot semmilyen teratogén hatásra, de egyéb dihidropiridin típusú szereknél teratogenitást tapasztaltak állatok esetében. A lerkanidipin nagy dózisban (12 mg/ttkg/nap) szülés közben adagolva dystociát okozott.

A lerkanidipin megoszlását és/vagy metabolizmusát vemhes állatoknál, valamint a szer anyatejbe történő kiválasztódását nem vizsgálták.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

laktóz-monohidrát

mikrokristályos cellulóz

karboximetilkeményítő-nátrium (A típusú)

povidon K30

nátrium-hidrogén-karbonát
magnézium-sztearát

Filmbevonat:

hipromellóz 5 cP
titán-dioxid (E171)
makrogol 6000
sárga vas-oxid (E172)
talkum
vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Tabletták poliamid/alumínium/PVC//alumínium buborékcsomagolásban és dobozban.
7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98 és 100 db filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Megjegyzés: ☒ (egy kereszt)

Osztályozás: II. csoport

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Berlin-Chemie AG (Menarini Group)
Glienicke Weg 125
12489 Berlin,
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

OGYI-T-21086/07 Lercaton Plus 20 mg/20 mg filmtabletta 7× poliamid/alumínium/PVC//alumínium
buborékcsomagolásban és dobozban

- OGYI-T-21086/08 Lercaton Plus 20 mg/20 mg filmdoboz 14× poliamid/alumínium/PVC//alumínium buborékcsomagolásban és dobozban
- OGYI-T-21086/09 Lercaton Plus 20 mg/20 mg filmdoboz 28× poliamid/alumínium/PVC//alumínium buborékcsomagolásban és dobozban
- OGYI-T-21086/10 Lercaton Plus 20 mg/20 mg filmdoboz 30× poliamid/alumínium/PVC//alumínium buborékcsomagolásban és dobozban
- OGYI-T-21086/11 Lercaton Plus 20 mg/20 mg filmdoboz 35× poliamid/alumínium/PVC//alumínium buborékcsomagolásban és dobozban
- OGYI-T-21086/12 Lercaton Plus 20 mg/20 mg filmdoboz 42× poliamid/alumínium/PVC//alumínium buborékcsomagolásban és dobozban
- OGYI-T-21086/13 Lercaton Plus 20 mg/20 mg filmdoboz 50× poliamid/alumínium/PVC//alumínium buborékcsomagolásban és dobozban
- OGYI-T-21086/14 Lercaton Plus 20 mg/20 mg filmdoboz 56× poliamid/alumínium/PVC//alumínium buborékcsomagolásban és dobozban
- OGYI-T-21086/15 Lercaton Plus 20 mg/20 mg filmdoboz 90× poliamid/alumínium/PVC//alumínium buborékcsomagolásban és dobozban
- OGYI-T-21086/16 Lercaton Plus 20 mg/20 mg filmdoboz 98× poliamid/alumínium/PVC//alumínium buborékcsomagolásban és dobozban
- OGYI-T-21086/17 Lercaton Plus 20 mg/20 mg filmdoboz 100× poliamid/alumínium/PVC//alumínium buborékcsomagolásban és dobozban

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. június 10.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2021. július 8.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lercaton Plus 10 mg/10 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg enalapril-maleátot (megfelel 7,64 mg enalaprilnak) és 10 mg lerkanidipin-hidrokloridot (megfelel 9,44 mg lerkanidipinnek) tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

102,0 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Fehér, kerek, mindkét oldalán domború felületű filmtabletta, mérete: 8,5 mm.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Esszenciális hypertonia kezelésére azoknál a betegeknél, akiknek vérnyomása 10 mg lerkanidipin monoterápiával nem kontrollálható megfelelően.

A fix hatóanyagtartalmú kombinációt tartalmazó Lercaton Plus 10 mg/10 mg filmtabletta nem alkalmazható a hypertonia kezdeti kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Azoknál a betegeknél, akiknek a vérnyomása 10 mg lerkanidipin monoterápiával nem megfelelően kontrollálható, a lerkanidipin monoterápia dózisát 20 mg dózsig lehet titrálni, vagy át lehet váltani a fix kombinációjú hatóanyagokat tartalmazó Lercaton Plus 10 mg/10 mg filmtabletta kezelésre. Javasolható az összetevőkkel végzett egyéni dózistitrálás. Ha klinikai szempontból indokolt, fontolóra vehető a monoterápiáról a fix kombinációra való közvetlen átállítás is.

Adagolás

A javasolt dózis napi egy tablettát legalább 15 perccel étkezés előtt bevéve.

Idősek:

A dózist a beteg vesefunkciójának megfelelően kell beállítani (lásd az „Alkalmazás vesekárosodás esetén” című részt).

Vesekárosodás:

A Lercaton Plus alkalmazása ellenjavallt súlyos fokú vesekárosodásban (kreatinin clearance < 30 ml/perc) szenvedő betegek, illetve hemodializált betegek esetében (lásd a 4.3 és 4.4 pont). Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek kezelését különös elővigyázatossággal kell megkezdni.

Májkárosodás:

A Lercaton Plus alkalmazása súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknek ellenjavallt. Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek kezelését különös elővigyázatossággal kell megkezdni.

Gyermekek és serdülők:

A Lercaton Plus-nak gyermekeknek és serdülőknek hipertonia javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja***Óvintézkedések a gyógyszer kezelése vagy alkalmazása előtt:***

- a gyógyszert lehetőleg reggel, legalább 15 perccel reggeli előtt kell bevenni.
- a gyógyszert nem szabad grépfrútléval bevinni (lásd 4.3 és 4.5 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- Bármilyen ACE-gátlóval vagy dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolóval vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- ACE-gátló-kezeléssel összefüggésbe hozható angioödéma a kórtörténetben.
- Hereditár vagy idiopathiás angioödéma.
- A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont).
- Balkamra-kiáramlási pálya szűkülete.
- Kezeletlen pangásos szívelégtelenség.
- Instabil angina pectoris vagy egy hónapon belül lezajlott myocardialis infarctus.
- Súlyos fokú májkárosodás.
- Súlyos fokú vesekárosodás (GFR < 30 ml/perc), a dializált betegeket is beleértve.
- Egyidejű alkalmazás az alábbi készítményekkel:
 - erős CYP3A4-inhibitorok (lásd 4.5 pont)
 - ciklosporin (lásd 4.5 pont)
 - grépfrút vagy grépfrútlé (lásd 4.5 pont)
- Szakubitril/valzartán egyidejű alkalmazása. Az enalapril-kezelést legkorábban 36 órával a szakubitril/valzartán utolsó adagját követően szabad elkezdni (lásd még 4.4 és 4.5 pont).

A Lercaton Plus egyidejű alkalmazása aliszkirén-tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknek (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**Tünetekkel járó alacsony vérnyomás**

Tünetekkel járó hypotonia ritkán jelentkezik szövődménymentes hypertoniás betegeknek. Nagyobb valószínűséggel jelentkezik hypotonia, azoknál az enalapril szedő betegeknek, akiknél volumenhiány lép fel például diuretikus kezelés, sószegény diéta, dialízis, hasmenés vagy hányás miatt (lásd 4.5 pont). Veseelégtelenséggel vagy anélkül jelentkező szívelégtelenségben szenvedő betegeknek tüneteket okozó hypotoniát figyeltek meg. Ez a legnagyobb valószínűséggel súlyosabb fokú szívelégtelenség esetén következik be, amire a nagy dózisú kacsdiuretikum alkalmazása, illetve hyponatraemia vagy funkcionális vesekárosodás jelenléte is utal. Ezeknél a betegeknek a terápiát orvosi felügyelet mellett kell megkezdni, és a betegeket az enalapril és/vagy a diuretikum dózisének módosítása után mindig szorosan követni kell. Hasonlóan kell eljárni ischaemiás szívbetegségben vagy cerebrovascularis betegségben szenvedő betegek esetében, akiknél a túlzott mértékű vérnyomásesés szívinfarktushoz vagy cerebrovascularis eseményhez vezethet.

Hypotonia kialakulásakor a beteget hanyatt kell fektetni, és szükség esetén intravénás infúzióban fizioológias sóoldatot kell adni. Az átmeneti hypotonia nem képezi a további adagolás ellenjavallatát, így az adagolás tovább folytatható szokásos dózisban, amint a volumenexpanziót követően a vérnyomás helyreállt.

Egyes normál vagy alacsony vérnyomású, szívelégtelenségben szenvedő betegeknél az enalapril tovább csökkentheti a szisztémás vérnyomást. Erre a hatásra lehet előre számítani, így általában nem teszi szükségessé a kezelés megszakítását. Ha tünetekkel járó hypotonia jelentkezik, szükségessé válhat a diuretikum és/vagy az enalapril dózisének csökkentése és/vagy a kezelés felfüggesztése.

Sick sinus-szindróma

Elővigyázatossággal kell eljárni sick sinus-szindrómában szenvedő (pacemakerrel nem rendelkező) betegek lerkanidipin-kezelésekor.

Balkamrai funkciózavar

Bár hemodinamikailag ellenőrzött vizsgálatok nem tártak fel kamrai funkciókárosodást, a balkamrai funkciózavarban szenvedő betegeknél elővigyázatossággal kell eljárni.

Ischaemiás szívbetegség

Felmerült, hogy egyes rövid hatású dihidropiridinek alkalmazása összefüggésbe hozható az ischaemiás szívbetegségben szenvedő betegek cardiovascularis kockázatának fokozódásával. Bár a lerkanidipin hosszú hatású hatóanyag, ilyen betegeknél elővigyázatossággal kell eljárni.

Bizonyos dihidropiridinek adása ritkán praecordialis fájdalom vagy angina pectoris kialakulásához vezethet. Nagyon ritkán az eleve angina pectorisban szenvedő betegnél az ilyen rohamok gyakorisága, időtartama vagy súlyossága megnő. Izolált esetekben myocardialis infarctus is előfordulhat (lásd 4.8 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos fokú vesekárosodás esetén az enalapril-kezelést különös óvatossággal kell megkezdeni. Ezeknél a betegeknél a szérum kálium- és kreatininszintjének rendszeres ellenőrzése a szokásos orvosi gyakorlat részét képezi.

Főként azoknál az enalaprilal-kezelt betegeknél számoltak be veseelégtelenség kialakulásáról, akik súlyos szívelégtelenségben vagy vesebetegségben szenvedtek, beleértve az arteria renalis stenosiszt. Ha időben felismerik és megfelelően kezelik, akkor az enalapril-kezeléssel összefüggésbe hozható veseelégtelenség általában reverzibilis.

Bizonyos hypertoniás, korábban vesebetegség szempontjából tünetmentes betegeknél az enalapril diuretikummal történő egyidejű alkalmazása a vér karbamid- és kreatininszintjének emelkedését okozta. Ekkor szükség lehet az enalapril dózisének csökkentésére és/vagy a diuretikumkezelés felfüggesztésére. Ilyen esetekben felmerül a háttérben fennálló arteria renalis stenosis lehetősége (lásd 4.4, „Renovascularis hypertonia” című rész).

Renovascularis hypertonia

Kétoldali arteria renalis stenosisban vagy szoliter vese arteriájának stenosisában szenvedő betegek ACE-gátló kezelése esetén fokozott a súlyos hypotonia és a veseelégtelenség kialakulásának kockázata. A vesefunkció leállása akár kismértékű szérumkreatininszint-változás mellett is bekövetkezhet. Ezeknél a betegeknél a kezelést szigorú orvosi felügyelet mellett, alacsony dózissal, óvatos titrálással és a vesefunkció monitorozásával kell elkezdeni.

Vesetranszplantáció

A nemrégiben vesetranszplantáción átesett betegek körében nincs tapasztalat a lerkanidipin vagy az enalapril használatával kapcsolatban. Ezért a Lercaton Plus-kezelés nem javasolt.

Májelégtelenség

A lerkanidipin vérnyomáscsökkentő hatása májkárosodásban szenvedő betegeknél fokozottabb lehet. Az ACE-gátlóval végzett kezelés ritkán cholestaticus sárgasággal vagy hepatitisszel kezdődő és fulmináns májnekrozissá fokozódó, esetenként halálos kimenetelű szindróma kialakulásához vezethet. E szindróma mechanizmusa nem tisztázott. Azoknál a betegeknél, akiknél az ACE-gátló-kezelés során sárgaság alakul ki vagy nagymértékben emelkednek a májenzim értékek, az ACE-gátlót le kell állítani, és a beteg állapotát megfelelő orvosi felügyelet mellett nyomon kell követni.

Peritoneális dialízis

A peritoneális dialízist igénylő betegeknél a lerkanidipin zavaros peritoneális effluens kialakulásával hozható összefüggésbe. A zavarosság a peritoneális kifolyó oldatban a triglicerid-koncentráció megnövekedésének tulajdonítható. Bár a mechanizmus ismeretlen, a zavarosság a lerkanidipin-kezelés abbahagyása után hamarosan megszűnik. Fontos ennek az összefüggésnek a felismerése, mivel a zavaros peritoneális effluens tévesen fertőző peritonitis diagnózishoz, következképpen szükségtelen kórházi kezeléshez és empirikus antibiotikum-adagoláshoz vezethet.

Neutropaenia/agranulocytosis

ACE-gátlókkal kezelt betegeknél neutropaenia/agranulocytosis, thrombocytopenia és anaemia kialakulásáról számoltak be. A neutropaenia ritkán fordul elő normál veseműködésű és egyéb komplikációt jelentő tényezőkkel nem rendelkező betegeknél. Az enalapril csak rendkívül körütekintően szabad alkalmazni kollagén vascularis betegségben szenvedő, immunszuppresszív kezelésben részesülő, allopurinollal vagy prokainamiddal kezelt betegeknél vagy e komplikációt jelentő tényezők kombinációja esetén, különösen akkor, ha a beteg már korábban vesekárosodásban szenvedett. Néhány ilyen betegnél súlyos fertőzések is kialakultak, melyek egyes esetekben intenzív antibiotikum-kezelésre sem reagáltak. Amennyiben ezeknél a betegeknél enalapril-kezelést alkalmaznak, javasolt a fehérvérsejtszám rendszeres ellenőrzése, továbbá a beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy a fertőzés bármilyen jeléről azonnal számoljon be.

Túlérzékenység/angioneurotikus ödéma

ACE-gátló-kezelés – beleértve az enalapril-kezelést – kapcsán az arc, a végtagok, az ajak, a nyelv, a glottis és/vagy a gége angioneurotikus ödémájáról számoltak be. Ez a kezelés során bármikor bekövetkezhet. Ilyen esetekben az enalapril-kezelést azonnal fel kell függeszteni és a beteget megfelelően monitorozni kell annak érdekében, hogy a tünetek a beteg hazabocsátásáig teljesen megszűnjenek. Még a respirációs distressz nélkül jelentkező, csupán a nyelv duzzanatára korlátozódó esetekben is szükség lehet a beteg hosszas megfigyelésére, mivel az antihisztamin- és a kortikoszteroid-kezelés nem mindig elegendő.

Nagyon ritkán gége- vagy nyelvödémával járó, végzetes kimenetelű angioödémáról is beszámoltak. A nyelvet, a glottist vagy a géget érintő duzzanat nagy valószínűséggel okoz légúti elzáródást, főként azoknál, akinek kórtörténetében légúti műtét szerepel.

A nyelv, a glottis vagy a gége érintettsége esetén – amikor fennáll a légúti elzáródás veszélye – azonnal meg kell kezdeni a megfelelő kezelést, például subcutan 1:1000 (0,3–0,5 ml) epinefrin-oldatot kell adni és/vagy biztosítani kell az átjárható légutakat.

ACE-gátlóval kezelt fekete bőrű betegek körében gyakrabban számoltak be angioödéma kialakulásáról, mint nem fekete bőrű betegek esetén.

Azoknál a betegeknél, akiknél angioödéma ACE-gátló kezeléstől függetlenül is előfordult már, fokozott lehet az angioödéma kialakulásának kockázata az ACE-gátló alkalmazása során (lásd 4.3 pont).

Az ACE-gátlók szakubitril/valzartán-nal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt az angioödéma kialakulásának fokozott kockázata miatt. A szakubitril/valzartán-kezelést legkorábban 36 órával az enalapril utolsó adagját követően szabad elkezdni. Az enalapril-kezelést legkorábban 36 órával a szakubitril/valzartán utolsó adagját követően szabad elkezdni (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Az ACE-gátlók racekadotrillal, mTOR-gátlókkal (pl. sziirolimus, everolimus, temsziirolimus) és vildagliptinnal történő egyidejű alkalmazása az angioödéma kialakulásának fokozott kockázatához vezethet (pl. a légutak vagy a nyelv duzzanata, légzéskárosodással vagy anélkül) (lásd 4.5 pont). A racekadotril-, mTOR-gátló- (pl. sziirolimus, everolimus, temsziirolimus) és vildagliptin-kezelés megkezdésekor elővigyázatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik már ACE-gátló-kezelésben részesülnek.

Anafilaktoid reakciók rovarmérgek elleni deszenzitizációs kezelés során

Ritkán életveszélyes anafilaktoid reakciók fordultak elő a rovarmérgek elleni deszenzitizációs terápia és ACE-gátló egyidejű alkalmazása alatt. Ezek a reakciók elkerülhetők voltak, ha az egyes deszenzitizációs kezeléseket előtt átmenetileg felfüggesztették az ACE-gátló-kezelést.

Anafilaktoid reakciók LDL-aferezis alatt

ACE-gátlót szedő betegeknél ritkán életveszélyes anafilaktoid reakciók fordultak elő dextrán-szulfáttal végzett alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL)-aferezis során. Ezek a reakciók elkerülhetők voltak, ha az egyes aferezis kezelések előtt átmenetileg felfüggesztették az ACE-gátló-kezelést.

Hypoglykaemia

Orális antidiabetikummal vagy inzulinmal kezelt cukorbeteg esetén az ACE-gátló-kezelés megkezdésekor a beteget szorosan monitorozni kell a hypoglykaemia szempontjából, főként a kombinált alkalmazás első hónapja során (lásd 4.5 pont).

Köhögés

ACE-gátlók alkalmazásával kapcsolatban köhögésről számoltak be. Ez jellegzetesen száraz, tartós és a gyógyszer elhagyásakor megszűnő köhögés. Az ACE-gátlók által kiváltott köhögést a köhögés differenciáldiagnosztikája során is figyelembe kell venni.

Műtét/anesztézia

Kiterjedt sebészeti beavatkozás vagy hypotoniát kiváltó gyógyszerekkel végzett anesztézia során az enalapril gátolja a kompenzációs reninfelszabadulás által kiváltott angiotenzin-II-képződést. Ha hypotonia lép fel, és vélhetően ez az oka, akkor volumenpótlással lehet korrigálni.

Szérumkáliumszint

Az ACE-gátlók hyperkalaemiát okozhatnak, mivel gátolják az aldoszteron felszabadulását. Ez a hatás az ép vesefunkciójú betegeknél általában nem jelentős. Hyperkalaemia azonban kialakulhat károsodott vesefunkciójú betegeknél és/vagy káliumpótlók (beleértve a sópótlókat), káliummegtakarító diuretikumok, trimetoprim vagy ko-trimoxazol, más néven trimetoprim/szulfametoxazol alkalmazásakor, továbbá különösen aldoszteron-antagonisták vagy angiotenzinreceptor-blokkolók alkalmazása esetén. Az ACE-gátló-kezelésben részesülő betegeknél a káliummegtakarító diuretikumok és angiotenzinreceptor-blokkolók alkalmazása esetén elővigyázatossággal kell eljárni, továbbá a szérumkáliumszint és a vesefunkció monitorozása szükséges (lásd 4.5 pont).

Lítium

A lítium és az enalapril egyidejű alkalmazása általában nem javasolt (lásd 4.5 pont).

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) kettős gátlása

Bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin-II-receptor-blokkolók vagy az aliszkirén egyidejű alkalmazása fokozza a hypotonia, hyperkalaemia és csökkent veseműködés kockázatát (beleértve az akut veseelégtelenséget is), ezért a RAAS ACE-gátlók, angiotenzin-II-receptor-blokkolók vagy aliszkirén kombinált alkalmazásával történő kettős blokkádja nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont). Ha a kettősblokkád-kezelést abszolút szükségesnek ítélik, az csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolitszintek és a vérnyomás szoros monitorozása mellett történhet. Az ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók nem alkalmazhatók egyidejűleg diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél.

CYP3A4-induktorok

A CYP3A4-enzim-induktorok, például antikonvulzívumok (pl. fenitoin, karbamazepin) és a rifampicin csökkenthetik a lerkanidipin plazmaszintjét, így a lerkanidipin hatásossága a vártnál gyengébb lehet (lásd 4.5 pont).

Etnikai különbségek

A többi ACE-gátlóhoz hasonlóan, az enalapril is kevésbé hatékony vérnyomáscsökkentőnek bizonyulhat fekete bőrű betegek körében, mint a nem fekete bőrű egyéneknél, melynek oka feltehetően a fekete bőrű hypertoniás betegek populációjában nagyobb arányban előforduló alacsony plazmareninszint.

Terhesség

A Lercaton Plus alkalmazása nem javasolt terhesség alatt.

Az enalaprilhoz hasonló ACE-gátlóval történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ACE-gátlóval történő folyamatos kezelés nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek biztonságossága terhességben alátámasztott. Az ACE-gátló szedését azonnal abba kell hagyni, amennyiben terhességet állapítottak meg. Szükség esetén más, megfelelő kezelést kell elkezdni. (lásd 4.3 és 4.6 pont).

A lercanidipin alkalmazása szintén nem javasolt terhesség alatt, illetve fogamzóképes nők körében (lásd 4.6 pont).

Szoptatás

A Lercaton Plus alkalmazása nem javasolt a szoptatás alatt (lásd 4.6 pont).

Gyermekek

A kombináció biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták.

Alkohol

Az alkoholfogyasztás kerülendő, mivel fokozhatja az értágító hatásmechanizmusú antihipertenzív gyógyszerek hatását (lásd 4.5 pont).

Laktóz

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Lercaton Plus antihipertenzív hatását potencírozhatják más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek, például a diuretikumok, a béta-blokkolók, az alfa-blokkolók és egyéb hatóanyagok.

Ezen kívül a kombinált készítmény egyik vagy másik összetevőjével kapcsolatosan az alábbi interakciókat figyelték meg.

Enalapril-maleátAz angioödéma kialakulásának kockázatát növelő gyógyszerek

ACE-gátlók egyidejű alkalmazása szakubitril/valzartán-nal ellenjavallt az angioödéma kialakulásának fokozott kockázata miatt (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Az ACE-gátlók egyidejű alkalmazása racekadotrillal, mTOR-gátlókkal (pl. szirolimusz, everolimusz, temszirolimusz) és vildagliptinnel az angioödéma kialakulásának fokozott kockázatához vezethet (lásd 4.4 pont).

A renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer (RAAS) kettős gátlása

A klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin-II-receptor-blokkolók vagy aliszkirén kombinációjával történő kettős blokkádja nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hypotóniát, hyperkalaemiát és beszűkült veseműködést (beleértve az akut veseelégtelenséget is), mint a csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Káliummegtakarító diuretikumok, káliumpótlók vagy káliumtartalmú sópótlók

Bár a szérum káliumszintje általában a normáltartományon belül marad, egyes enalaprillal kezelt

betegeknél hyperkalaemia fordulhat elő. A káliummegtakarító diuretikumok (pl. spironolakton, triamteren vagy amilorid), a káliumpótlók vagy a káliumtartalmú sópótlók a szérumban lévő káliumszintjének jelentős növekedését válthatják ki. Elővigyázatosság szükséges az enalapril egyéb, a szérumban lévő káliumszintet növelő készítményekkel történő együttes alkalmazásakor is, így például trimetoprimmel és ko-trimoxazollal (trimetoprim/szulfametoxazol) történő együttes alkalmazásakor, ugyanis ismert, hogy a trimetoprim káliummegtakarító diuretikumokhoz, például az amiloridhoz hasonló hatást fejt ki. Ezért az enalapril együttes adása az említett gyógyszerekkel nem ajánlatos. Amennyiben az együttadás indokolt, megfelelő óvatossággal és a szérumban lévő káliumszint gyakori monitorozása mellett kell ezeket alkalmazni.

Ciklosporin

Az ACE-gátlók ciklosporinnal történő egyidejű alkalmazásakor hyperkalaemia fordulhat elő. Javasolt a szérumban lévő káliumszint monitorozása.

Heparin

Az ACE-gátlók heparinnal történő egyidejű alkalmazásakor hyperkalaemia fordulhat elő. Javasolt a szérumban lévő káliumszint monitorozása.

Diuretikumok (tiazidok vagy kacsdiuretikumok)

Nagy dózisú diuretikummal végzett előzetes kezelés az enalapril-kezelés megkezdésekor volumenhiányt és a hypotonia kialakulásának kockázatát okozhatja (lásd 4.4 pont). A vérnyomáscsökkentő hatás a diuretikum elhagyásával, a folyadék- vagy a sóbevitel növelésével vagy kis dózisban kezdett enalapril-kezeléssel csökkenthető.

Egyéb vérnyomáscsökkentő szerek

Az ilyen készítmények egyidejű alkalmazásakor fokozódhat az enalapril vérnyomáscsökkentő hatása. Nitroglicerinnel és más nitrátokkal vagy vazodilatátorokkal együtt adva tovább csökkenhet a vérnyomás.

Lítium

Lítium és ACE-gátlók egyidejű alkalmazása esetén a szérumban lévő lítium-koncentrációjának reverzibilis növekedését és a toxicitás reverzibilis fokozódását írták le. Tiazid diuretikumok egyidejű alkalmazása tovább növelheti a lítium-szintet és fokozhatja a lítium-toxicitás kockázatát ACE-gátlók egyidejű alkalmazása során. Az enalapril lítiummal történő egyidejű alkalmazása nem javasolt, ha azonban a kombinált alkalmazás indokolt, akkor a plazma lítium-szintjét gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Triciklusos antidepresszánsok/antipszichotikumok/anesztetikumok/narkotikumok

Bizonyos anesztetikumok, triciklusos antidepresszánsok és antipszichotikumok ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása tovább csökkentheti a vérnyomást (lásd 4.4 pont).

Nem-szteroid gyulladásgátló szerek (NSAID-ok) beleértve a szelektív ciklooxygenáz-2 (COX-2)-gátlókat

A nem-szteroid gyulladásgátló szerek (NSAID-ok), beleértve a szelektív ciklooxygenáz-2 (COX-2)-inhibitorokat, csökkenthetik a diuretikumok és más antihypertensív szerek hatását. Ezért az angiotenzin-II-receptor-antagonisták, illetve az ACE-gátlók hatását az NSAID-ok, beleértve a szelektív COX-2-gátlókat is, csökkenthetik.

Az NSAID-ok (beleértve a szelektív COX-2-gátlókat) egyidejű alkalmazása angiotenzin-II-receptor-antagonistával vagy ACE-gátlóval additívan növeli a szérumban lévő káliumszintet, és a veseműködés károsodását okozhatja. Ezek a hatások általában reverzibilisek. Ritkán akut veseelégtelenség fordulhat elő, különösen vesekárosodásban szenvedő betegek, (például idős, dehidrált vagy diuretikummal kezelt betegek) esetében. Ezért károsodott veseműködésű betegeknél ezt a kombinációt elővigyázatossággal kell alkalmazni. Ügyelni kell a betegek megfelelő hidráltási állapotára, és meg kell fontolni a vesefunkció monitorozását az együttes kezelés megkezdését követően, valamint a kezelés során rendszeres időközönként.

Arany

Ritkán, arany-injekciós (nátrium-aurotiomalát-) és egyidejű ACE-gátló-, például enalapril-kezelésben részesülő betegek esetében nitrítoid reakciókról számoltak be (tünetei többek között az arc kivörösödése, émelygés, hányás és hypotonia).

Szimpatomimetikumok

A szimpatomimetikumok csökkenthetik az ACE-gátlók vérnyomáscsökkentő hatását.

Antidiabetikumok

Epidemiológiai vizsgálatok arra utalnak, hogy az ACE-gátlók és antidiabetikumok (inzulinok és orális antidiabetikumok) egyidejű alkalmazása fokozhatja a vércukorszint-csökkentő hatást és hypoglykaemia kialakulásának veszélyével járhat. A jelenség előfordulása a kombinált kezelés első heteiben, illetve vesekárosodásban szenvedő betegeknél valószínűbb (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Alkohol

Az alkohol fokozza az ACE-gátlók hypotensív hatását.

Acetilszalicilsav, trombolitikumok és béta-blokkolók

Az enalapril biztonságosan alkalmazható egyidejűleg acetilszalicilsavval (kardiológiai dózistartományban), trombolitikumokkal és béta-blokkolókkal.

Lerkanidipin

Együttadásuk ellenjavallt

CYP3A4-inhibitorok

A lerkanidipinről ismert, hogy a CYP3A4 enzim bontja le, ezért az egyidejűleg alkalmazott CYP3A4-gátlók befolyásolhatják a lerkanidipin metabolizmusát és kiválasztódását. Az erős CYP3A4-gátló ketokonazzal végzett egyik interakciós vizsgálat során a lerkanidipin plazmaszintjének jelentős növekedését (a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület, az AUC 15-szörös növekedését és az eutomer S-lerkanidipin c_{max} értékének 8-szörös növekedését) figyelték meg.

Lerkanidipin és CYP3A4-gátlók (pl. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, eritromicin, troleandomicin, klaritromicin) egyidejű rendelése kerülendő (lásd 4.3 pont).

Ciklosporin

Egyidejű alkalmazásukat követően mind a lerkanidipin, mind a ciklosporin emelkedett plazmaszintjét figyelték meg. Egészséges fiatal önkéntesek bevonásával végzett vizsgálat során, amikor a ciklosporint a lerkanidipin alkalmazása után 3 órával adták be, a plazma lerkanidipin-szintje nem változott, azonban a ciklosporin AUC-értéke 27%-kal emelkedett. A lerkanidipin ciklosporinnal történő egyidejű alkalmazása azonban a lerkanidipin plazmaszintjének 3-szörös emelkedését, míg a ciklosporin AUC-értékének 21%-os növekedését okozta.

A ciklosporint és a lerkanidipint nem szabad egyidejűleg alkalmazni (lásd 4.3 pont).

Grépfrút vagy grépfrútlé

A többi dihidropiridin típusú szerhez hasonlóan, a grépfrút vagy grépfrútlé a lerkanidipin metabolizmusát is gátolhatja, ami megnöveli a lerkanidipin szisztémás hozzáférhetőségét és fokozza a hypotensív hatást.

A lerkanidipint nem szabad grépfrúttal vagy grépfrútlével bevenni (lásd 4.3 pont).

Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt

CYP3A4-induktorok

A lerkanidipin CYP3A4-induktorokkal, például antikonvulzív szerekekkel (pl. fenitoin, fenobarbitál, karbamazepin), illetve rifampicinnel történő egyidejű alkalmazása körültekintést igényel, mivel az antihypertensív hatás csökkenhet, ezért a vérnyomást a szokásosnál gyakrabban kell ellenőrizni (lásd 4.4 pont).

Alkohol

Az alkoholfogyasztás kerülendő, mivel fokozhatja az értágító hatásmechanizmusú antihypertensív gyógyszerek hatását (lásd 4.4 pont).

Együttadásukkor elővigyázatossággal kell eljárni, beleértve a dózismódosítást is

A CYP3A4-enzimek szubsztrátjai

Elővigyázatossággal kell eljárni a lerkanidipin és egyéb CYP3A4-szubsztrátok, például terfenadin, asztemizol, III. osztályú antiarrhythmás szerek (pl. amiodaron, kinidin, szotalol) egyidejű rendelése esetén.

Midazolám

Idős önkéntesek esetében az egyidejűleg *per os* adott 20 mg midazolám növelte (kb. 40%-kal) a lerkanidipin felszívódását és csökkentette a felszívódás sebességét (a t_{max} 1,75 órától 3 órára növekedett). A midazolám koncentrációja nem változott.

Metoprolol

Amikor a lerkanidipint metoprolollal – egy főként a májban metabolizálódó béta-blokkolóval – együtt alkalmazták, a metoprolol biohasznosulása nem változott, míg a lerkanidipiné 50%-kal csökkent. Ez feltehetőleg annak tulajdonítható, hogy a béta-blokkolók csökkentik a máj vérátáramlását, így ez az interakció a gyógyszercsoport többi tagjánál is előfordulhat. Következésképpen a lerkanidipin biztonságosan alkalmazható a béta-adrenerg-receptor-blokkoló gyógyszerekkel egyidejűleg, de dózismódosítás válhat szükségessé.

Digoxin

20 mg lerkanidipin tartósan béta-metildigoxint szedő betegeknek történő adagolása során nem mutattak ki farmakokinetikai kölcsönhatást a két szer között. A digoxin c_{max} értéke átlagosan 33%-kal nőtt, az AUC-érték és a renális clearance nem változott jelentősen. Az egyidejű digoxin-kezelésben részesülő betegeket szorosan monitorozni kell a digoxin toxicitás jeleinek észlelése céljából.

Egyidejű alkalmazása más gyógyszerekkel

Fluoxetin

Egészséges, 65 ± 7 (átlag \pm SD) éves önkéntesek bevonásával fluoxetinnel (egy CYP2D6- és CYP3A4-inhibitorral) végzett interakciós vizsgálat során nem mutattak ki klinikailag releváns változást a lerkanidipin farmakokinetikájában.

Cimetidin

Napi 800 mg cimetidin egyidejű alkalmazása nem módosítja jelentős mértékben a lerkanidipin plazmaszintjét, nagyobb dózisok adása esetén azonban elővigyázatossággal kell eljárni, mivel a lerkanidipin biohasznosulása és hypotensív hatása fokozódhat.

Szimvasztatin

20 mg lerkanidipin 40 mg szimvasztatinnal történő ismételt egyidejű alkalmazásakor a lerkanidipin AUC-értéke nem változott jelentősen, míg a szimvasztatin AUC-értéke 56%-kal, aktív metabolitja, a béta-hidroxisav AUC-értéke pedig 28%-kal nőtt. Nem valószínű, hogy ezeknek a változásoknak klinikai relevanciájuk van. Interakció nem várható, amennyiben ezeket a javallatoknak megfelelően a lerkanidipint reggel, a szimvasztatint pedig este veszik be.

Warfarin

Egészséges önkénteseknél 20 mg lerkanidipin warfarinnal, éhgyomorral történő egyidejű alkalmazása nem befolyásolta a warfarin farmakokinetikáját.

Diuretikumok és ACE-gátlók

A lerkanidipint biztonságosan alkalmazták együtt diuretikumokkal és ACE-gátlókkal.

Egyéb, vérnyomásra ható gyógyszerek

Ahogy az összes antihypertensív gyógyszer esetében, a lerkanidipinnél is fokozott vérnyomáscsökkentő hatás figyelhető meg ha más, vérnyomásra ható gyógyszerrel, például a húgyúti tünetek kezelésére szolgáló alfa-receptor-blokkolókkal; triciklusos antidepresszánsokkal vagy

neuroleptikumokkal együtt adják. Ezzel szemben a vérnyomáscsökkentő hatás csökkenése figyelhető meg kortikoszteroidokkal való egyidejű alkalmazáskor.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Enalapril esetében

Az ACE-gátlók (enalapril) alkalmazása a terhesség első trimeszterében nem javasolt (lásd 4.4 pont). Az ACE-gátlók (enalapril) alkalmazása ellenjavallt a második és harmadik trimeszterben (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Az ACE-gátlók első trimeszterben történő szedését követő teratogén kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem egyértelmű, a kockázat kismértékű növekedése azonban nem zárható ki. Hacsak az ACE-gátlóval történő folyamatos kezelés nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket más, olyan antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek biztonságossága terhességben alátámasztott. Az ACE-gátló szedését azonnal abba kell hagyni, amennyiben terhességet állapítottak meg. Szükség esetén más, megfelelő kezelésre kell átállni.

Ismert, hogy ACE-gátlók második és harmadik trimeszterben történő szedése emberben magzatkárosodást (csökkent veseműködés, oligohydramnion, a koponya csontosodásának visszamaradása) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont). Oligohydramnion előfordulhat, feltehetőleg a magzat csökkent veseműködése miatt, amely a magzat végtag kontraktúrájához, craniofacialis deformációjához és tüdő hypoplasiájához vezethet. Amennyiben az ACE-gátló szedése a terhesség második illetve harmadik trimeszterében történt, a vese és a koponya ultrahangos ellenőrzése javasolt.

Az ACE-gátlót szedő anyák csecsemőit fokozottan meg kell figyelni hypotonia kialakulása szempontjából. (lásd 4.3, 4.4 pontot).

Lerkanidipin esetében

A lerkanidipin terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nincsenek adatok. Bár a lerkanidipinnel végzett állatkísérletek során nem mutattak ki teratogén hatásokat (lásd 5.3 pont), de más dihidropiridin-vegyületek esetében megfigyeltek ilyen hatásokat.

A lerkanidipin nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nőknél, akik nem használnak fogamzásgátlást (lásd 4.4 pont).

Enalapril és lerkanidipin egyidejű alkalmazása esetén

Nem vagy csak korlátozottan áll rendelkezésre megfelelő adat az enalapril-maleát/lerkanidipin-hidroklorid terhes nők körében történő alkalmazásáról. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek a reproduktív toxicitás megítélésének tekintetében (lásd 5.3 pont).

A Lercaton Plus nem alkalmazható a terhesség második és harmadik trimeszterében. A Lercaton Plus alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében és fogamzásgátlást nem alkalmazó fogamzóképes nők számára.

Szoptatás

Enalapril esetében

A rendelkezésre álló korlátozott mennyiségű farmakokinetikai adat szerint az enalapril nagyon kis koncentrációban választódik ki az anyatejbe (lásd 5.2 pont). Habár ez a koncentráció klinikailag irrelevánsnak tűnik, az enalapril alkalmazása nem javasolt koraszülöttek szoptatásakor, illetve a szülést követő első pár hét alatti szoptatáskor. Ennek oka, hogy fennáll kardiovaszkuláris és renális hatások kialakulásának elméleti kockázata, illetve nincs elegendő klinikai tapasztalat.

Az enalapril alkalmazása idősebb csecsemőt szoptató anyáknál megfontolható, ha a kezelés mindenképpen szükséges és a gyermeket szoros megfigyelés alatt tartják az esetlegesen kialakuló mellékhatások kialakulása tekintetében.

Lerkanidipin esetében

Nem ismert, hogy a lerkanidipin illetve metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Nem lehet kizárni az újszülöttekre/csecsemőkre vonatkozó kockázatot.

A lerkanidipin nem alkalmazható a szoptatás alatt.

Enalapril és lerkanidipin egyidejű alkalmazása esetén

A fentiek alapján a Lercaton Plus nem alkalmazható szoptatás alatt.

Termékenység

A lerkanidipinre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Néhány kalciumcsatorna-blokkolóval kezelt betegnél leírtak a spermiumok fejében lezajló olyan reverzibilis biokémiai változásokat, amelyek hátrányosan befolyásolhatják a megtermékenyítést. Olyan esetekben, amikor az ismételt *in vitro* megtermékenyítés sikertelen, és egyéb magyarázat nem adódik, a kalciumcsatorna-blokkolók lehetséges hatását figyelembe kell venni.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Lercaton Plus kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Elővigyázatossággal kell eljárni azonban, mivel szédülés, gyengeség, fáradtságérzet és ritkán álomosság előfordulhat (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Lercaton Plus biztonságosságát öt kettős vak, kontrollált klinikai vizsgálat és két hosszú távú, nyílt meghosszabbítási időszak keretében értékelték. Összesen 1 141 beteg részesült 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg vagy 20 mg/20 mg Lercaton Plus-kezelésben. A kombinált kezelés során a mellékhatások hasonlóak voltak az egyes hatóanyagok önmagukban történő alkalmazása során megfigyelhető mellékhatásokhoz. A Lercaton Plus-kezelés során leggyakrabban megfigyelt mellékhatások a köhögés (4,03 %), a szédülés (1,67 %) és a fejfájás (1,67 %) voltak.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi táblázatban található a Lercaton Plus 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg vagy 20 mg/20 mg készítménnyel végzett vizsgálatok során jelentett azon mellékhatások felsorolása, amelyeknél valószínűsíthető az ok-okozati összefüggés a gyógyszer szedésével. A mellékhatások a MedDRA szervrendszeri és gyakorisági kategóriák szerint vannak felsorolva: nagyon gyakori (>1/10), gyakori (≥1/100 – <1/10), nem gyakori (≥1/1000 – <1/100), ritka (≥1/10 000 – <1/1000), nagyon ritka (<1/10 000), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Thrombocytopaenia
Ritka:	Csökkent hemoglobinszint
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Ritka:	Túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Hyperkalaemia
Pszichiátriai kórképek	
Nem gyakori:	Szorongás
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Szédülés, fejfájás
Nem gyakori:	Orthostaticus szédülés
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Nem gyakori:	Vertigo

Ritka:	Tinnitus
Szívbetegségek	
Nem gyakori:	Tachycardia, palpitatio
Érbetegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Kipirulás, hypotonia
Ritka:	Keringés-összeomlás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori:	Köhögés
Ritka:	Torokszárazság, oropharyngealis fájdalom
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Hasi fájdalom, obstipatio, hányinger
Ritka:	Dyspepsia, ajaködéma, ízérzési rendellenesség, hasmenés, szájszárazság, gingivitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nem gyakori:	Emelkedett SGPT- (ALAT-) és SGOT- (ASAT-) szintek
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori:	Erythema
Ritka:	Angioödéma, arcduzzanat, dermatitis, kiütés, urticaria
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori:	Arthralgia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Pollakisuria
Ritka:	Nocturia, polyuria
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Ritka:	Erectilis dysfunctio
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nem gyakori:	Asthenia, kimerültség, hőhullámok, perifériás ödéma

Az egyetlen betegnél előforduló mellékhatásokat a „ritka” gyakorisági kategória alatt tüntettük fel.

További információ az egyes komponensekre vonatkozóan

Az egyik komponenssel (enalaprillal vagy lerkanidipinnel) kapcsolatosan jelentett mellékhatások a Lercaton Plus alkalmazása során is előfordulhatnak, még akkor is, ha azokat a klinikai vizsgálatok vagy a forgalomba hozatalt követő időszak során nem figyelték meg.

Enalapril önmagában

A nemkívánatos gyógyszerhatások közül az alábbiakról számoltak be az enalapril esetében:

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:

Nem gyakori: anaemia (ideértve az aplasticus és haemolyticus formát)

Ritka: neutropaenia, a haemoglobin szint és a hematokritérték csökkenése, thrombocytopaenia, agranulocytosis, csontvelődepresszió, pancytopaenia, lymphadenopathia, autoimmun betegségek

Endokrin betegségek és tünetek:

Nem ismert: SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion – antidiuretikus hormon termelési zavar szindróma)

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:

Nem gyakori: hypoglykaemia (lásd 4.4 pont)

Pszichiátriai kórképek:

Gyakori: depresszió

Nem gyakori: zavartság, idegesség, álmatlanság

Ritka: kóros álmok, alvászavar

Idegrendszeri betegségek és tünetek:

Nagyon gyakori: szédülés

Gyakori: fejfájás, syncope, az ízérzés megváltozása

Nem gyakori: aluszékonyság, paraesthesia, vertigo

Szembetegségek és szemészeti tünetek:

Nagyon gyakori: homályos látás

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei:

Nem gyakori: tinnitus

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:

Gyakori: mellkasi fájdalom, szívritmuszavar, angina pectoris, tachycardia

Nem gyakori: palpitatio, myocardialis infarctus vagy cerebrovascularis esemény*, nagy kockázatú betegeknel feltehetőleg a túlzott hypotonia miatt (lásd 4.4 pont)

* Klinikai vizsgálatokban az előfordulási gyakoriság hasonló volt a placebo- és az aktív kontroll csoport között.

Érbetegségek és tünetek:

Gyakori: hypotonia (beleértve az orthostaticus hypotoniát is)

Nem gyakori: kipirulás (hőhullámok), orthostaticus hypotonia

Ritka: Raynaud-jelenség

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek:

Nagyon gyakori: köhögés

Gyakori: dyspnoe

Nem gyakori: rhinorrhoea, torokfájás és rekedtség, bronchospasmus/asthma

Ritka: pulmonalis infiltratum, rhinitis, allergiás alveolitis/eosinophil pneumonia

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:

Nagyon gyakori: hányinger

Gyakori: hasmenés, hasi fájdalom

Nem gyakori: ileus, pancreatitis, hányás, dyspepsia, obstipatio, anorexia, gyomorirritáció, szájszárazság, pepticus fekély

Ritka: stomatitis/aphthosus ulceratio, glossitis

Nagyon ritka: intestinalis angioödéma

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:

Ritka: májelégtelenség, hepatocellularis vagy cholestaticus hepatitis; necrosissal, cholestasissal (sárgasággal) járó hepatitis

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:

Gyakori: kiütés, túlérzékenység/angioneurotikus ödéma: beszámoltak az arcon, a végtagokon, az ajakon, a nyelven, a glottison és/vagy a gégen jelentkező angioneurotikus ödémáról (lásd 4.4 pont).

Nem gyakori: diaphoresis, pruritus, urticaria, alopecia

Ritka: erythema multiforme, Stevens–Johnson-szindróma, exfoliativ dermatitis, toxikus epidermalis necrolysis, pemphigus, erythroderma

Beszámoltak egy tünetegyüttesről, amelyre az alábbi tünetek közül néhány, vagy akár az összes jellemző lehet: láz, serositis, vasculitis, myalgia/myositis, arthralgia/arthritis, antinukleáris antitest (ANA) pozitivitás, megnövekedett vérsüllyedés, eosinophilia és leucocytosis. Bőrkiütés, fényérzékenység vagy egyéb bőrelváltozások is előfordulhatnak.

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:

Nem gyakori: izomgörcsök

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:

Nem gyakori: vesefunkció-zavar, veseelégtelenség, proteinuria

Ritka: oliguria

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek:

Nem gyakori: impotencia

Ritka: gynaecomastia

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:

Nagyon gyakori: gyengeség

Gyakori: fáradtságérzet

Nem gyakori: rossz közérzet, láz

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:

Gyakori: hyperkalaemia, a szérum-kreatininszint emelkedése

Nem gyakori: karbamidszint-emelkedés, hyponatremia

Ritka: májenzimszintek emelkedése, a szérum-bilirubinszint emelkedése.

Lerkanidipin önmagában

Klinikai vizsgálatok során és a forgalomba kerülést követően a leggyakrabban jelentett gyógyszer mellékhatások a perifériás ödéma, a fejfájás, a kipirulás (hőhullámok), a tachycardia és a palpitatio voltak.

Immunrendszeri betegségek és tünetek:

Ritka: túlérzékenység

Idegrendszeri betegségek és tünetek:

Gyakori: fejfájás

Nem gyakori: szédülés

Ritka: aluszékonyság, syncope

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:

Gyakori: tachycardia, palpitatio

Ritka: angina pectoris

Érbetegségek és tünetek:

Gyakori: kipirulás (hőhullámok)

Nem gyakori: hypotonia

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:

Nem gyakori: nausea, dyspepsia, gyomortáji fájdalom

Ritka: hányás, hasmenés

Nem ismert: gingiva-hypertrophia¹, zavaros peritoneális effluens¹

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nem ismert: szérum-transzaminázszint-emelkedés¹

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:

Nem gyakori: kiütés, pruritus

Ritka: urticaria

Nem ismert: angioödéma¹

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:

Nem gyakori: izomfájdalom

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:

Nem gyakori: polyuria

Ritka: pollakisuria

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:

Gyakori: perifériás ödéma

Nem gyakori: gyengeség, fáradtságérzet

Ritka: mellkasi fájdalom

¹ világszerte spontán bejelentésekből származó mellékhatások a forgalomba hozatalt követően

Néhány dihidropiridin típusú szer ritkán szívűtáji fájdalmat vagy angina pectorist válthat ki. Nagyon ritkán az eleve angina pectorisban szenvedő betegnél az ilyen rohamok gyakorisága, időtartama vagy súlyossága megnő. Izolált esetekben myocardialis infarctust is megfigyeltek.

A lerkanidipin nem befolyásolja a vércukor-, illetve a szérumlipidszintet.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladoagolás

A forgalomba hozatalt követő időszakban néhány esetben 100–1000 mg enalapril/lerkanidipin szándékos bevételéről számoltak be, amely kórházi kezelést igényelt. A jelentett tüneteket (szisztolés vérnyomáscsökkenést, bradycardiát, nyugtalanságot, szomnolenciát és ágyéki fájdalmat) okozhatta más (pl. béta-blokkoló) gyógyszerek nagy dózisban történő egyidejű bevétele is.

Az önmagában alkalmazott enalapril, illetve lerkanidipin túladoagolásának tünetei:

Az enalapril túladoagolásával kapcsolatosan ezidáig jelentett legjellemzőbb tünet a (tabletták bevétele után körülbelül hat órával jelentkező) kifejezett hypotoniával, a renin-angiotenzin-rendszer blokádjával és stuporral járó állapot. Az ACE-gátlók túladoagolásával kapcsolatos tünetek lehetnek a keringési elégtelenség, az elektrolit-egyensúly zavarai, a veseelégtelenség, a hyperventilatio, a tachycardia, a palpitatio, a bradycardia, a szédülés, a szorongás és a köhögés.

300 mg illetve 440 mg enalapril bevételét követően az enalaprilát szérumszintje 100-szor illetve 200-szor magasabb volt, mint a szokásos terápiás dózis bevételét követően.

Hasonlóan más dihidropiridin típusú vegyületekhez, a lerkanidipin túladoagolása jelentős hypotoniával járó nagy fokú perifériás vasodilatációt és reflexes tachycardiát eredményez. Nagyon nagy dózisokban azonban elveszhet a perifériás szelektivitás, ami bradycardiához és negatív inotróp hatáshoz vezethet. A túladoagolással kapcsolatos leggyakoribb mellékhatások a hypotonia, a szédülés, a fejfájás és a palpitatio.

Az önmagában alkalmazott enalapril, illetve lerkanidipin túladoagolásának kezelése:

Az enalapril túladoagolásának javasolt kezelése az intravénás sóoldat alkalmazása. Hypotonia esetén a beteget shock pozícióba kell fektetni. Amennyiben rendelkezésre állnak, megfontolható angiotenzin-II-infúzió és/vagy katekolaminok intravénás alkalmazása. Amennyiben a tablettákat nemrég vették be, akkor meg kell próbálni eltávolítani a szervezetből az enalapril-maleátot (pl. hánytatással, gyomormosással; adszorbensek, illetve nátrium-szulfát alkalmazásával). Az enalaprilát hemodialízissel eltávolítható a keringésből (lásd 4.4 pont). Terápiarezisztens bradycardia esetén pacemaker-kezelés javasolt. Az élettani paramétereket, a szérum elektrolit- és a kreatinin-koncentrációkat folyamatosan monitorozni kell.

Lerkanidipin túladoagoláskor a klinikailag szignifikáns hypotonia aktív cardiovascularis támogatást igényel, beleértve a szív- és a légzésfunkció gyakori megfigyelését, a végtagok felemelését, valamint a

keringő folyadéktérfogat és a vizelet mennyiségének megfigyelését. A lerkanidipin tartós farmakológiai hatása miatt alapvető fontosságú, hogy a beteg cardiovascularis státuszát legalább 24 órán át monitorozni kell. Mivel a készítmény erősen kötődik fehérjékhez, a dialízis valószínűleg nem hatásos. Azokat a betegeket, akiknél közepesen súlyos vagy súlyos mérgezés feltételezhető, intenzív osztályon kell megfigyelni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: ACE-gátlók és kalciumcsatorna-blokkolók: enalapril és lerkanidipin.
ATC kód: C09BB02

A Lercaton Plus egy ACE-gátló (enalapril) és egy kalciumcsatorna-blokkoló (lerkanidipin), két, egymást kiegészítő hatásmechanizmusú vérnyomáscsökkentő gyógyszer fix kombinációja, ami az esszenciális hipertóniában szenvedő betegek kezelésére szolgál.

Enalapril

Az enalapril-maleát az enalapril maleátsója, ami két aminosav, az L-alanin és az L-prolin származéka. Az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) olyan peptidil-dipeptidáz, amely az angiotenzin-I átalakulását katalizálja a vazopresszor hatású angiotenzin-II-vé. Az abszorpció után az enalapril enalapriláttá hidrolizálódik, amely gátolja az ACE-t. Az ACE gátlásának hatására a plazma angiotenzin-II-szintje csökken, ami megnövekedett plazma-reninaktivitáshoz (a reninfelszabadulás negatív visszacsatolásának eltávolítása miatt) és csökkent aldoszteronszekrécióhoz vezet.

Mivel az ACE azonos a kinináz-II-vel, az enalapril egy potens vazodepresszor peptid, a bradikinin lebontását is gátolhatja. Ennek a mechanizmusnak az enalapril terápiás hatásaiban betöltött szerepe azonban még nem tisztázott.

Bár az enalapril vérnyomáscsökkentő mechanizmusa elsősorban a renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer szuppressziójának tulajdonítható, az enalapril még alacsony reninszinttel rendelkező betegeknél is antihypertensiv hatású.

Az enalapril alkalmazása hipertensiv betegeknél a fekvő és álló helyzetben mért vérnyomásértékeket egyaránt csökkenti, a szívfrekvencia jelentős növelése nélkül.

A tünetekkel járó orthostaticus hypotonia nem gyakori. Néhány beteg esetén az optimális vérnyomáscsökkentés beállításához néhány hetes kezelésre is szükség lehet. Az enalapril szedésének hirtelen abbahagyása nem járt gyors vérnyomásnövekedéssel.

Az ACE-aktivitás hatásos gátlása általában 2–4 órával az enalapril egyszeri dózisának szájon át történő bevétele után következik be. A vérnyomáscsökkentő hatás általában egy órával a bevétel után jelentkezik, míg a maximális vérnyomáscsökkenés bevitelt követően 4–6 órával alakul ki. A hatás időtartama dózisfüggő, de kimutatták, hogy a javasolt dózisok alkalmazását követően a vérnyomáscsökkenés és a hemodinamikai hatások legalább 24 órán keresztül fennállnak.

Esszenciális hipertóniában szenvedő betegek körében végzett hemodinamikai vizsgálatokban a vérnyomáscsökkenés a perifériás artériás ellenállás csökkenésével és a perctérfogat (cardiac output, CO) növekedésével járt, és a szívfrekvencia kismértékben vagy egyáltalán nem változott. Az enalapril bevitelét követően a vese véráramlása nőtt, míg a glomerulus filtrációs ráta (GFR) változatlan maradt. Nátrium- vagy vízretenció jelét nem tapasztalták. A kezelés előtt alacsony glomerulus filtrációs rátával rendelkező betegeknél azonban a GFR általában megnőtt.

Vesebetegségben szenvedő cukorbeteg és nem cukorbeteg alanyok körében végzett rövid távú klinikai vizsgálatok során az albuminuria, valamint a vizelettel történő IgG- és össz-fehérjeürítés csökkenését figyelték meg enalapril alkalmazása után.

Két nagy, randomizált, kontrollos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták az ACE-gátló és angiotenzin-II-receptor-blokkoló kombinált alkalmazását.

Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeken végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó 2-es típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot 2-es típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeken végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelhetővé vált a hyperkalaemia, akut veseelégtelenség és/vagy hypotonia kockázata. A hasonló farmakodinámiás tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók esetében is relevánsak.

Ezért az ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók nem adhatók együtt diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e a standard ACE-gátló vagy angiotenzin-II-receptor-blokkoló-kezelés kiegészítése aliszkirénnel 2-es típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknél. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkirén-csoportban, mint a placebo-csoportban, és a jelentős mellékhatások, illetve súlyos mellékhatások (hyperkalaemia, hypotonia és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkirén-csoportban, mint a placebo-csoportban.

Lerkanidipin

A lerkanidipin a dihidropiridin csoportba tartozó kalcium-antagonista, amely gátolja a kalcium szív- és simaizomba történő transzmembrán beáramlását. A vérnyomáscsökkentő hatás a vascularis simaizmokra kifejtett közvetlen relaxáló hatáson alapul, ami a teljes perifériás ellenállás csökkentésével jár. Rövid farmakokinetikai plazmafelezési ideje ellenére, magas membrán partíciók együtthatója miatt a lerkanidipin tartós antihypertensív hatással rendelkezik, és magas vascularis szelektivitása miatt nem rendelkezik negatív inotróp hatással.

Mivel a lerkanidipin által létrehozott vasodilatatio fokozatosan alakul ki, reflex tachycardiával kísért akut hypotonia csak ritkán fordult elő a hypertoniás betegek körében.

Más aszimmetrikus 1,4-dihidropiridinekhez hasonlóan, a lerkanidipin vérnyomáscsökkentő hatása is főleg az S-enantiomernek köszönhető.

Enalapril/Lerkanidipin

E hatóanyagok kombinációjának additív antihypertensív hatása van, így hatékonyabban csökkentik a vérnyomást, mint az egyes komponensek önmagukban.

- Lercaton Plus 10 mg/10 mg filmtabletta

Kulcsfontosságú, III. fázisú, kettős vak, enalapril-kezelés hozzáadásával végzett klinikai vizsgálatban, amit 342, a lerkanidipin 10 mg-os dóziséval történő kezelésre nem reagáló (nonresponder, szisztolés diasztolés vérnyomás: 95–114, szisztolés vérnyomás 140–189 Hgmm) beteg körében végeztek, a mélyponti szisztolés vérnyomás csökkenése 5,4 Hgmm-rel nagyobb volt enalapril 10 mg/lerkanidipin 10 mg kombinációja esetén, mint önmagában alkalmazott lerkanidipin 10 mg esetén 12 hetes kettős-vak vizsgálat után (-7,7 Hgmm vs. -2,3 Hgmm, $p < 0,001$). A mélyponti diasztolés vérnyomás csökkenése is 2,8 Hgmm-rel nagyobb volt a kombináció, mint a monoterápia esetén (-7,1 Hgmm vs. -4,3 Hgmm, $p < 0,001$). A választ mutatók aránya szignifikánsan nagyobb volt a kombinált kezelés, mint a monoterápia esetén: 41% vs. 24% ($p < 0,001$) a szisztolés vérnyomás és 35% vs. 24% ($p = 0,032$) a diasztolés vérnyomás esetén. A kombinált kezelésben részesülő betegek szignifikánsan nagyobb aránya tapasztalta a szisztolés (39% vs. 22%, $p < 0,001$) és a diasztolés (29% vs. 19%, $p = 0,023$)

vérnyomás normalizálódását, a monoterápiában részesülő betegekhez képest. A vizsgálat nyílt, hosszú távú utánkövetési fázisa során megengedett volt a kezelés enalapril 20 mg/lerkanidipin 10 mg-ra történő titrálása, amennyiben a vérnyomás 140/90 Hgmm fölött maradt. A titrálásra 221-ből 133 beteg esetében került sor, és a diasztolés vérnyomás ezen esetek egyharmadában normalizálódott.

- Lercaton Plus 20 mg/10 mg filmtabletta

Kulcsfontosságú, III. fázisú, kettős vak, lerkanidipin-kezelés hozzáadásával végzett klinikai vizsgálatban, amit 327, az enalapril 20 mg-os dóziséval történő kezelésre nem reagáló (nonresponder, szisztémás diasztolés vérnyomás: 95–114, szisztolés vérnyomás 140–189 Hgmm) beteg körében végeztek, a mélyponti szisztolés (-9,8 vs. -6,7 Hgmm, $p=0,013$) és diasztolés (-9,2 vs. -7,5 Hgmm, $p=0,015$) vérnyomás csökkenése szignifikánsan nagyobb volt enalapril 20 mg/lerkanidipin 10 mg kombinációja esetén, mint monoterápia esetén. A választ mutatók aránya nem volt szignifikánsan nagyobb a kombinált kezelés, mint a monoterápia esetén (53% vs. 43%, $p=0,076$ a szisztémás diasztolés és 41% vs. 33%, $p=0,116$ a szisztolés vérnyomás esetén) és a kombinált kezelésben részesülő betegek közül nem tapasztalták szignifikánsan többen a szisztémás diasztolés (48% vs. 37%, $p=0,055$) és a szisztémás szisztolés (33% vs. 28%, $p=0,325$) vérnyomás normalizálódását a monoterápiában részesülő betegekhez képest.

- Lercaton Plus 20 mg/20 mg filmtabletta

Placebo- és aktív kontrollos, randomizált, kettős vak, faktoriális elrendezésű, 1 039 közepes mértékű (rendelőben mért szisztémás diasztolés vérnyomás 100–109 Hgmm, szisztolés vérnyomás < 180 Hgmm és az otthon mért diasztolés vérnyomás ≥ 85 Hgmm) hypertóniában szenvedő beteg körében végzett vizsgálatban a 20 mg enalaprillal és 20 mg lerkanidipinnel történő kezelésben részesülő betegek körében szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentek a rendelőben és az otthon mért diasztolés és szisztolés vérnyomásértékek mint a placebo csoportban ($p<0,001$). A rendelőben mért kiindulási mélyponti diasztolés vérnyomásérték klinikailag szignifikánsan nagyobb mértékben változott a kombinált 20 mg/20 mg kezelés (-15,2 Hgmm, $n=113$) esetén mind az önmagában alkalmazott 20 mg enalapril (-11,3 Hgmm, $p=0,004$, $n=113$), illetve 20 mg lerkanidipin (-13,0 Hgmm, $p=0,092$, $n=113$) kezeléshez képest. Ehhez hasonlóan a rendelőben mért kiindulási mélyponti szisztolés vérnyomás változásában kombinált, 20 mg/20 mg kezelés (-19,2 Hgmm) és az önmagában alkalmazott 20 mg lerkanidipin (-13,0 Hgmm, $p=0,002$), illetve 20 mg enalapril (-15,3 Hgmm, $p=0,055$) kezelés hatására szintén klinikailag jelentős különbség volt megfigyelhető. Az otthon mért szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek is klinikailag jelentős mértékben különböztek. A diasztolés (75%) és a szisztolés (71%) vérnyomásértékek szempontjából választ mutató betegek aránya szignifikánsan nagyobb volt a 20 mg/20 mg kombinált kezelési csoportban, mint a placebo csoportban ($p<0,001$), illetve a két monoterápiás csoportban ($p<0,01$). A 20 mg/20 mg kombinált kezelésben részesülő betegek körében nagyobb arányban fordult elő a vérnyomás normalizálódása (42%), mint a placebo csoportban (22%).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az enalapril és a lerkanidipin egyidejű alkalmazása során nem figyeltek meg farmakokinetikai interakciókat.

Az enalapril farmakokinetikája

Felszívódás

A szájon át bevett enalapril gyorsan felszívódik, a szérumszükszám koncentráció egy órán belül kialakul. A vizelettel történő kiválasztás alapján a szájon át alkalmazott enalapril-maleátnak körülbelül a 60%-a szívódik fel. A szájon át alkalmazott enalapril felszívódását nem befolyásolja, ha étel van a gastrointestinalis traktusban.

Eloszlás

Az abszorpciót követően a szájon át bevett enalapril gyorsan és nagymértékben hidrolizálódik a potens angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor enalapriláttá. Az enalaprilát csúszkoncentrációja a szérumban az enalapril-maleát bevétele után körülbelül 4 órával alakul ki. A szájon át bevett, több dózis enalapril effektív felezési ideje az enalaprilát akkumulációja szempontjából 11 óra. Normál vesefunkcióval

rendelkező alanyok esetén az enalaprilát egyensúlyi szérumkoncentrációja a kezelés után négy nappal alakult ki.

A terápiás szempontból releváns teljes koncentrációtartományban a humán plazmaproteinekhez kötődő enalaprilát aránya nem haladja meg a 60%-ot.

Biotranszformáció

Az enalapriláttá történő átalakuláson kívül további jelentős mértékű metabolizmus létre nem bizonyított.

Elimináció

Az enalaprilát elsősorban a vesén keresztül választódik ki. A vizeletben található fő komponens az enalaprilát, ami körülbelül a dózis 40%-ának felel meg, valamint a változatlan formájú enalapril (kb. 20%).

Vesekárosodás

Az enalapril és az enalaprilát-expozíció veseelégtelenségben szenvedő betegek körében fokozott. Az enyhe és közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 40–60 ml/perc), az enalaprilát egyensúlyi AUC-értéke körülbelül kétszer akkora volt, mint a normál vesefunkciójú betegeknél napi egyszeri 5 mg-os dózis után. Súlyos fokú vesekárosodás (kreatinin-clearance \leq 30 ml/perc) esetén az AUC-érték körülbelül 8-szorosára nőtt. Ilyen mértékű vesekárosodásban az enalaprilát effektív felezési ideje és az egyensúlyi koncentráció kialakulásáig eltelt idő több dózis enalapril-maleát bevétele után megnyúlt (lásd 4.2 pont).

Az enalaprilát hemodialízissel eltávolítható az általános keringésből. A dialízis clearance-e 62 ml/perc.

Szoptatás

20 mg enalapril egyszeri *per os* adását követően 5 postpartum nő esetében az adagolást követően 4–6 órával mértek az anyatejben csúcskoncentrációt (átlag: 1,7 mikrogramm/l; 0,54–5,9 mikrogramm/l). Az enalaprilát átlagos csúcskoncentrációja 1,7 mikrogramm/l (1,2 – 2,3 mikrogramm/l) volt; a csúcsok különböző időpontokban alakultak ki a 24 órás időintervallum alatt. A tejben mért csúcskoncentrációk alapján a becsült maximális bevétel egy kizárólag anyatejjel táplált csecsemő esetén az anyának adott (testtömegre számított) dózis kb. 0,16%-a.

Egyetlen nő esetében, aki 11 hónapon át napi 10 mg enalapril kapott *per os*, az adagolást követően 4 órával jelentkezett a tejben a csúcskoncentráció (2 mikrogramm/l), illetve az adagolást követően 9 órával az enalaprilát csúcskoncentrációja 0,75 mikrogramm/l volt. A tejben az enalapril és enalaprilát 24 órás intervallum alatt mért összkoncentrációja 1,44 mikrogramm/l és 0,63 mikrogramm/l volt. A tejben az enalaprilát koncentrációját nem lehetett meghatározni ($<0,2$ mikrogramm/l).

Egy anyánál, 5 mg enalapril egyszeri *per os* adását követően 4 órával, illetve két anyánál 10 mg enalapril egyszeri *per os* adását követően 4 órával az enalaprilát koncentrációját nem lehetett meghatározni ($<0,2$ mikrogramm/l). Az enalapril koncentrációját egyik esetben sem határozták meg.

A lerkanidipin farmakokinetikája

Felszívódás

A lerkanidipin szájon át történő alkalmazást követően teljesen felszívódik, a plazma-csúcskoncentráció körülbelül 1,5–3 óra múlva alakul ki.

A lerkanidipin két entantiomerje hasonló plazmaszintprofillal rendelkezik: a plazma-csúcskoncentrációk kialakulásához szükséges idő azonos, a plazma-csúcskoncentráció és az AUC-értékek pedig átlagosan 1,2-szer magasabbak az S-entiomer esetén. A két enantiomer eliminációs felezési ideje lényegében azonos. A két enantiomer között *in vivo* nem figyeltek meg átalakulást.

A nagymértékű first-pass metabolizmusnak köszönhetően *per os* alkalmazott lerkanidipin abszolút biohasznosulása nem éhgyomri körülmények között körülbelül 10%. Egészséges önkéntesek körében azonban az éhgyomorra bevett készítmény biohasznosulása egyharmadára csökken.

A lerkanidipin orális biohasznosulása négyszeresére nő, ha legfeljebb 2 órával, magas zsírtartalmú étkezést követően veszik be. A gyógyszerrel ennélfogva étkezés előtt kell bevenni.

Eloszlás

A plazmából a szövetekbe és szervekbe jutás gyors és széles körű.

A lerkanidipin plazmaprotein-kötődése meghaladja a 98%-ot. Mivel a plazmaprotein szintek a súlyos fokú vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek esetén csökkentek, a gyógyszer szabad frakciója magasabb lehet.

Biotranszformáció

A lerkanidipint a CYP3A4 nagymértékben metabolizálja; az eredeti hatóanyag sem a vizeletből, sem a székletből nem mutatható ki. Túlnyomórészt inaktív metabolitokká alakul át, és a dózis körülbelül 50%-a választódik ki a vizeletbe.

Humán májmikroszómákon végzett *in vitro* kísérletek szerint a lerkanidipin 20 mg-os dózisának beadása után mért csúcskoncentrációk 160-szorosa, illetve 40-szerese esetén enyhén gátolja a CYP3A4 és a CYP2D6 enzimeket.

Továbbá, humán interakciós vizsgálatok szerint a lerkanidipin nem módosítja a CYP3A4 egyik jellemző szubsztrátja, a midazolám, illetve a CYP2D6 egyik jellemző szubsztrátja, a metoprolol plazmaszintjét. Ezért terápiás dózisban a lerkanidipin várhatóan nem gátolja a CYP3A4, illetve a CYP2D6 enzimek által metabolizált gyógyszerek biotranszformációját.

Elimináció

Az elimináció alapvetően biotranszformáció formájában történik.

A számítások alapján az átlagos terminális eliminációs felezési idő 8–10 óra, és a lipidmembránokhoz történő nagymértékű kötődés miatt a terápiás aktivitás 24 órán keresztül tart. Ismételt alkalmazás után nem mutattak ki akkumulációt.

Linearitás/nem-linearitás

A lerkanidipin *per os* alkalmazását követően a plazmaszint nem közvetlenül arányos a dózissal (nemlineáris kinetika). 10, 20, ill. 40 mg esetén a plazma-csúcskoncentrációk aránya 1:3:8 volt, és a koncentráció-idő görbe alatti területek aránya 1:4:18 volt, ami a first-pass metabolizmus progresszív szaturációjára utal. Ennek megfelelően a biohasznosulás a dózis növelésével nő.

Különleges betegcsoportok

Kimutatták, hogy a lerkanidipin farmakokinetikája időseknél, valamint enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban és enyhe vagy közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél hasonló az általános betegpopulációnál megfigyeltekhez. Súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő vagy dialízisre szoruló betegeknél a gyógyszer nagyobb koncentrációját figyelték meg (körülbelül 70%-kal). A közepesen súlyos és súlyos fokú májkárosodásban szenvedőknél a lerkanidipin szisztémás biohasznosulása megemelkedhet, mivel a gyógyszer metabolizmusa egészséges szervezetben jelentős mértékben a májban zajlik.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményeiEnalapril/lerkanidipin kombináció

Az enalapril és lerkanidipin fix kombinációjának esetleges toxicitását patkányokon vizsgálták legfeljebb 3 hónapig tartó *per os* adagolást követően, valamint két genotoxicitási teszt segítségével. A kombinációban történő alkalmazás nem befolyásolta az egyes komponensek egyedi toxikológiai profilját.

A két összetevőre, az enalaprilra és a lerkanidipinre önmagában az alábbi adatok vonatkoznak:

Enalapril

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Patkányokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok alapján az enalapiril nem gyakorol negatív hatást a fertilitásra sem a reprodukivitásra, továbbá nem teratogén. Egy nőstény patkányokkal végzett vizsgálatban az állatoknak a párzást megelőző időszaktól a gesztáció ideje alatt adagolták az enalapirilt, aminek következtében az utódok gyakrabban pusztultak el a szoptatás ideje alatt. Kimutatták, hogy a vegyület átjut a placentán és kiválasztódik az anyatejbe. Az angiotenzin-konvertáló-enzim gátlószereinek osztálya nemkívánatos hatásokat indukál a magzati fejlődés késői időszakában, ami magzati elhalást, és elsősorban a koponyát érintő kongenitális hatásokat eredményez.

Foetotoxicitásról, a méhen belüli növekedési retardációról és nyitott ductus arteriosusról is beszámoltak. Úgy tűnik, hogy ezek a fejlődési rendellenességek részben az ACE-gátlók magzati renin-angiotenzin-rendszerre gyakorolt közvetlen hatásának, részben pedig az anyai hypotonia miatt kialakuló ischaemiának, valamint a magzati-placentáris véráramlás és a magzathoz szállított oxigén-/tápanyagmennyiség csökkenésének következtében alakultak ki.

Lerkanidipin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A patkányokon és kutyákon végzett, hosszú távú vizsgálatokban megfigyelt jelentős hatások közvetlenül vagy közvetett módon kapcsolatban voltak a Ca-antagonisták nagy dózisaival ismert hatásaival, amely elsősorban a túlzott farmakodinámiás aktivitást tükrözi.

A lerkanidipin-kezelés patkányok esetében nem járt a termékenységre vagy az általános szaporodási teljesítményre gyakorolt hatásokkal, de nagy dózisban pre- és posztimplantációs veszteségeket és a magzati fejlődés késését okozta. Patkányok és nyulak esetében nem találtak bizonyítékot semmilyen teratogén hatásra, de egyéb dihidropiridin típusú szereknél teratogenitást tapasztaltak állatok esetében. A lerkanidipin nagy dózisban (12 mg/ttkg/nap) szülés közben adagolva dystociát okozott.

A lerkanidipin megoszlását és/vagy metabolizmusát vemhes állatoknál, valamint a szer anyatejbe történő kiválasztódását nem vizsgálták.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

laktóz-monohidrát
mikrokristályos cellulóz
karboximetilkeményítő-nátrium (A típusú)
povidon K30
nátrium-hidrogén-karbonát
magnézium-sztearát

Filmbevonat:

hipromellóz 5 cP
titán-dioxid (E171)
talkum
makrogol 6000

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Tabletták poliamid/alumínium/PVC//alumínium buborékcsomagolásban és dobozban.

7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98 és 100 db filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**Megjegyzés:** ✘ (egy kereszt)**Osztályozás:** II. csoport

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Berlin-Chemie AG (Menarini Group)

Glienicke Weg 125

12489 Berlin,

Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

OGYI-T-21086/01	Lercaton Plus 10 mg/10 mg filmtabletta 7×
OGYI-T-21086/02	Lercaton Plus 10 mg/10 mg filmtabletta 14×
OGYI-T-21086/03	Lercaton Plus 10 mg/10 mg filmtabletta 28×

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. december 2.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. február 10.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2021. július 8.