Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/188/zanipress-20-mg-20-mg-30-film-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/C09BB02

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZANIPRESS® 20mg/10mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablette:

Enalapril maleat	20 mg (15,29 mg enalaprile eşdeğer miktarda)
Lerkanidipin hidroklorür	10 mg (9,44 mg lerkanidipine eşdeğer miktarda)

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat	92 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Sarı, bikonveks, yuvarlak, 8.5 mm çapında, film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyon tedavisi; enalapril ya da lerkanidipin monoterapisi ile kan basıncı yeterli düzeyde düşürülemeyen hastalarda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Kan basıncı tek başına enalapril 20 mg ile yeterince kontrol edilemeyen hastalar, daha yüksek doz enalapril monoterapisine titre edilebilir veya ZANIPRESS 20mg/10mg sabit kombinasyonuna geçilebilir.

Bileşenlerle ayrı ayrı doz titrasyonları önerilebilir. Klinik olarak uygunsa, monoterapiden sabit kombinasyon tedavisine doğrudan geçiş düşünülebilir.

Önerilen doz günde 1 defa yemekten en az 15 dakika önce alınan 1 tablettir.

Uygulama sekli:

İlaç tercihen sabahları kahvaltıdan en az 15 dakika önce alınmalıdır.
İlaç greyfurt veya greyfurt suyu ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

ZANIPRESS şiddetli böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi <30 mL/dk) veya hemodiyaliz gören hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). Hafif-orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda tedaviye başlanırken özel dikkat gerekir.

Karaciğer yetmezliği:
ZANIPRESS şiddetli karaciğer yetmezliğinde kontrendikedir. Hafif-orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda tedaviye başlanırken özel dikkat gerekir.

Pediyatrik popülasyon:
ZANIPRESS'in pediyatrik popülasyonda hipertansiyon endikasyonu ile ilgili kullanımı yoktur.

Geriyatrik popülasyon:
Doz, hastanın renal fonksiyonlarına göre, "böbrek yetmezliği" kısmındaki bilgiler dikkate alınarak değerlendirilmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Herhangi bir ADE inhibitörüne veya dihidropiridin kalsiyum kanal blokörüne veya bu tıbbi ürünün bölüm 6.1'de listelenmekte olan herhangi bir bileşenine aşırı duyarlılık
- ADE inhibitörü tedavisinin neden olduğu anjiyoödem hikayesi
- Kalıtımsal veya idiyopatik anjiyoödem
- Gebelik (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6)
- Sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu
- Tedavi edilmemiş konjestif kardiyak yetmezlik
- Stabil olmayan anjina pektoris veya yakın zamanda (1 ay içinde) geçirilmiş miyokard enfarktüsü
- Şiddetli karaciğer yetmezliği
- Diyaliz gören hastalar dahil, şiddetli böbrek yetmezliği (GFR <30 mL/dk.)
- Aşağıdakilerle birlikte kullanım:
  - Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (bkz. Bölüm 4.5)
  - Siklosporin (bkz. Bölüm 4.5)
  - Greyfurt veya greyfurt suyu (bkz. Bölüm 4.5)
  - Sakubitril / valsartan tedavisi ile eş zamanlı kullanım. Enalapril'e, sakubitril / valsartan'ın son dozundan 36 saat önce başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)
  - ZANIPRESS ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 mL/dak/1,73m^2) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5. ve 5.1).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

<u>Semptomatik hipotansiyon</u>

Semptomatik hipotansiyon komplike olmayan hipertansif hastalarda nadiren görülür. Enalapril alan hipertansif hastalarda, hasta diüretik tedavisi, tuzun kısıtlandığı diyet, diyaliz, diyare veya kusma ile sıvı kaybı yaşamışsa, semptomatik hipotansiyonun meydana gelmesi

daha olasıdır (bkz. Bölüm 4.5). Böbrek yetmezliğine bağlı olan veya olmayan kalp yetmezliği hastalarında, semptomatik hipotansiyon gözlenmiştir. Bu durumun, yüksek dozlardaki loop diüretiklerinin kullanılması, hiponatremi veya fonksiyonel böbrek yetmezliği ile yansıyan, daha şiddetli derecelerde kalp yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkması daha muhtemeldir. Bu hastalarda, tedavi tıbbi gözlem altında başlatılmalı ve hastalar enalapril ve/veya diüretiğin dozu ayarlanırken yakından izlenmelidir. Kan basıncındaki aşırı bir düşüşün miyokardiyal enfarktüse veya serebrovasküler olaylara neden olabileceği iskemik kalp veya serebrovasküler hastalığı olan kişilerde benzer durumlar göz önüne alınmalıdır.

Hipotansiyon ortaya çıkarsa, hasta sırt üstü yatırılmalı ve gerekiyorsa intravenöz olarak serum fizyolojik solüsyonu uygulanmalıdır. Geçici hipotansif bir yanıt, sonraki dozlar için bir kontrendikasyon değildir ve hacimdeki artışı takiben kan basıncı yükseldiğinde genellikle zorluk yaşamadan verilebilir.

Kan basıncı normal veya düşük olan ve kalp yetmezliği bulunan bazı hastalarda, enalapril ile ek bir sistematik kan basıncı düşüşü gerçekleşebilir. Bu beklenen bir etkidir ve genellikle tedavinin kesilmesi için bir sebep değildir. Hipotansiyon semptomatik olursa, dozun azaltılması ve/veya diüretik ve/veya enalaprilin kesilmesi gerekebilir.

Hasta-Sinüs (Sick-sinus) sendromu
Lerkanidipin hasta sinüs sendromlu hastalarda kullanılırken özel dikkat gösterilmelidir (şayet kalp pili yoksa).

Sol ventrikül disfonksiyonu
Kontrollü hemodinamik çalışmalar ventriküler fonksiyonda bir bozulma göstermemesine rağmen, sol ventrikül disfonksiyonlu hastalarda dikkatli olunmalıdır.

İskemik kalp hastalığı
Bazı kısa etkili dihidropiridinlerin, iskemik kalp hastalıkları olan hastalarda yüksek kardiyovasküler risk ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.
Lerkanidipin uzun etkili olmasına rağmen, bu hastalarda dikkatli olunması gerekmektedir.
Seyrek olarak, bazı dihidropiridinler prekordiyal ağrı veya anjina pektorise neden olabilir. Çok seyrek olarak, önceden anjina pektorisi olan hastalarda bu ataklar, daha yüksek sıklık, süre ve şiddette olabilir. Miyokardiyal enfarktüs, izole vakalar şeklinde gözlenebilir (bkz. Bölüm 4.8).

Böbrek yetmezliğinde kullanım
Hafif ila orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda, enalapril ile tedaviye başlarken özel dikkat gerekir. Enalapril tedavisi sırasında serum potasyum ve kreatinin değerlerinin rutin olarak izlenmesi, bu hastaların normal tıbbi bakımının bir parçasıdır.

Enalapril kullanımına bağlı böbrek bozukluğu bildirimleri, özellikle şiddetli kalp yetmezliği veya renal arter stenozu dahil altta yatan bir böbrek bozukluğu olan hastalarda yapılmaktadır.

Hemen teşhis edilir ve uygun şekilde tedavi edilirse, enalapril tedavisi sırasında ortaya çıkan böbrek yetmezliği genellikle geri dönüşümlüdür.

Önceden böbrek hastalığı olmayan bazı hipertansif hastalarda, enalaprilin bir diüretikle kombinasyonu, kan üre ve kreatinin düzeylerinde artışa neden olmuştur. Enalapril dozunun azaltılması ve/veya diüretiğin kesilmesi gerekli görülebilir. Bu durum, altta yatan bir renal arter stenozu olasılığını yükseltebilir (bkz. Bölüm 4.4, Renovasküler hipertansiyon).

Renovasküler hipertansiyon
Bilateral renal arter stenozu veya fonksiyonel tek böbreğinde arter stenozu olan hastalarda, ADE inhibitörü tedavisi ile hipotansiyon gelişmesi ve renal yetmezlik riskinde artış yaşanır. Böbrek fonksiyonu kaybı, serum kreatinin seviyesindeki küçük değişikliklerle oluşabilir. Bu hastalarda, tedavi düşük dozlarda ve dikkatli bir titrasyonla ve böbrek fonksiyonları izlenerek yakın tıbbi gözlem altında başlatılmalıdır.

Böbrek transplantasyonu
Yakın geçmişte böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda lerkanidipin veya enalapril kullanımına ilişkin deneyim yoktur. Bu nedenle bu hastaların ZANIPRESS ile tedavisi önerilmez.

Karaciğer yetmezliği
Lerkanidipinin antihipertansif etkisi, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda artabilir.
Nadiren, ADE inhibitörleri, kolestatik sarılıkla veya hepatitle başlayan ve fulminan hepatik nekroz ve bazen ölüme kadar ilerleyen bir sendrom ile ilişkilendirilmiştir. Bu sendromun mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. ADE inhibitörleri ile sarılık gelişen veya karaciğer enzimlerinde belirgin artış olan hastalarda ADE inhibitörü kullanımı bırakılmalı ve bu hastalara uygun medikal takip uygulanmalıdır.

Periton diyalizi
Lerkanidipin, periton diyalizi hastalarında bulanık peritoneal atık oluşması ile ilişkilendirilmiştir. Bulanıklık, periton atıklarında artan trigliserit konsantrasyonundan kaynaklanmaktadır. Mekanizma bilinmemekle birlikte bulanıklık, lerkanidipin kullanımı bırakıldıktan hemen sonra düzelme eğilimindedir. Bu, ayırt edilmesi gereken önemli bir durumdur; çünkü bulanık peritoneal atık, infektif peritonit ile karıştırılarak gereksiz hastaneye yatışa ve ampirik antibiyotik uygulamasına sebebiyet verebilir.

Nötropeni/Agranülositoz
Nötropeni/agranülositoz, trombositopeni ve anemi ADE inhibitörü alan hastalarda bildirilmiştir. Nötropeni, böbrek fonksiyonları normal olan ve özel risk faktörü taşımayan hastalarda seyrek meydana gelir. Kolajen vasküler hastalığı olan, immünosüpresanlar, allopürinol, prokainamid ile tedavi altında bulunan hastalarda veya bu risklerden birkaçının birlikte olduğu hastalarda, özellikle de önceden renal fonksiyon bozukluğu varsa, enalapril çok dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastaların bazılarında, bazı durumlarda yoğun antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen şiddetli enfeksiyonlar meydana gelmiştir. Bu hastalarda enalapril

kullanılırsa, lökosit sayısının düzenli olarak izlenmesi tavsiye edilir. Bu hastalar, ortaya çıkabilecek herhangi bir enfeksiyon belirtisini doktorlarına bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır.

Aşırı duyarlılık/anjiyonörotik ödem

Yüz, ekstremiteler, dudaklar, dil, glottis ve/veya larinksi kapsayan anjiyonörotik ödem enalapril de dahil ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda bildirilmiştir. Bu durum, tedavi sırasında herhangi bir zamanda oluşabilir. Bu durumlarda, enalapril hemen kesilmelidir. Hastaneden taburcu edilmeden önce, semptomların tamamen giderildiğinden emin olmak için hasta dikkatle izlenmelidir. Şişmenin sadece dilde meydana geldiği, solunum yetmezliğinin görülmediği durumlarda dahi, antihistaminikler ve kortikosterodiler ile tedavi yeterli olmayabileceğinden, hastaların uzun süre gözlenmesi gerekebilir.

Çok seyrek olarak laringeal ya da dilde ödem ile ilişkili anjiyoödeme bağlı ölümler rapor edilmiştir. Dil, glottis veya larinksin etkilendiği hastalarda, özellikle havayolu ameliyatı geçmişi olanlarda, havayolu obstrüksiyonu görülmesi muhtemeldir.
Dil, glottis veya larinks etkilenir ve solunuma engel teşkil ederse, 1:1.000 (0,3 mL – 0,5 mL) oranında epinefrinin subkütan uygulanması dahil olmak üzere gecikmeden uygun tedavi başlatılmalı ve/veya solunum yolunun açık tutulmasını sağlayan önlemler alınmalıdır.

Siyah ırka mensup kişilerde ADE inhibitörleri ile anjiyoödem insidansı, siyah ırka mensup olmayanlar ile karşılaştırıldığında, daha yüksek olarak bildirilmiştir.

Bir ADE inhibitörüne bağı olmayan anjiyoödem hikayesine sahip hastalar, ADE inhibitörü kullanırken daha yüksek anjiyoödem geliştirme riski taşıyabilirler (bkz. Bölüm 4.3).

ADE inhibitörleri ile sakubitril /valsartanın eş zamanlı kullanımı anjiyoödem riskinde artış nedeniyle kontrendikedir. Sakubitril /valsartan tedavisi son enalapril dozunun ardından 36 saatten daha önce başlatılmamalıdır. Enalapril tedavisi, son sakubitril / valsartan dozunun ardından 36 saatten daha önce başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5)

ADE inhibitörleri ile rasekadotril, mTOR inhibitörleri (ör. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ve vildagliptin'in eş zamanlı kullanılması anjiyoödem (ör. solumun bozukluğu ile birlikte ya da solunum bozukluğu olmadan hava yollarının ve dilin şişmesi) riskinde artışa neden olabilir (bkz. Bölüm 4.5). Halihazırda bir ADE inhibitörü kullanmakta olan bir hastaya rasekadotril, mTOR inhibitörleri (ör. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ve vildagliptin başlandığında dikkatli olunmalıdır.

Böcek zehirleri ile desensitizasyon sırasında anafilaktoid reaksiyonlar

Böcek zehri ile desensitizasyon tedavisi sırasında ADE inhibitörü kullanan hastalarda yaşamı tehdit eden anafilaktoid reaksiyonlar seyrek olarak meydana gelmiştir. Bu reaksiyonlar, her desensitizasyondan önce ADE inhibitörünün geçici olarak bırakılması ile önlenebilir.

LDL aferezi sırasındaki anaflaktoid reaksiyonlar

Dekstran sülfat ile düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-aferezi sırasında ADE inhibitörü kullanan hastalarda seyrek olarak yaşamı tehdit eden anafilaktoid reaksiyonlar ortaya çıkmıştır. Her aferezden önce ADE inhibitörünün geçici olarak bırakılması ile bu reaksiyonlar önlenebilir.

Hipoglisemi
ADE inhibitörü tedavisi başlanan oral antidiyabetik veya insülin kullanan diyabetik hastalarda, bu kombine tedavinin özellikle ilk ayında, hipoglisemi için yakından izlenecekleri kendilerine bildirilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Öksürük
ADE inhibitörlerinin kullanımına bağlı öksürük bildirilmiştir. Tipik olarak, öksürük non-prodüktif, inatçı ve tedavinin bırakılmasından sonra iyileşen özelliktedir. ADE inhibitörü ile indüklenen bir öksürük aynı zamanda öksürüğün ayırıcı tanısında da göz önüne alınmalıdır.

Cerrahi/anestezi
Kan basıncını düşüren ilaçlarla majör cerrahi veya anestezi işlemine girecek hastalarda, enalapril, kompansatuvar renin salgılanmasına bağlı olarak oluşan anjiyotensin II oluşumunu inhibe eder. Eğer bu mekanizmanın bir sonucu olarak hipotansiyon meydana gelirse bu durum hacim artışıyla düzeltilebilir.

Serum potasyum
ADE inhibitörleri aldosteron salınımını inhibe ettiklerinden hiperkalemiye neden olabilirler. Bu etki normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda genellikle anlamlı değildir. Ancak böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve/veya potasyum takviyeleri (tuz ikameleri dahil), potasyum tutucu diüretikler, trimetoprim veya trimetoprim / sülfametoksazol olarak da bilinen ko-trimoksazol ve özellikle aldosteron antagonistleri veya anjiyotensin reseptör blokörleri alan hastalarda hiperkalemi meydana gelebilir. ADE inhibitörlerini kullanan hastalarda potasyum tutucu diüretikler ve anjiyotensin reseptör blokörleri dikkatle kullanılmalı, serum potasyum seviyeleri ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Lityum:
Lityum ve enalaprilin birlikte kullanılması genel olarak önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı:
ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda hipotansiyon, senkop, hiperkalemi riskinin arttığı ve böbrek fonksiyonunun azaldığına (akut böbrek yetmezliği dahil) dair kanıtlar bulunmaktadır. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).
Eğer dual blokaj tedavisi mutlaka gerekli görülürse sadece uzman gözetimi altında yapılmalı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncı yakından sık sık takip edilmelidir.
Diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri birlikte kullanılmamalıdır.

CYP3A4 indükleyicileri
Antikonvülzanlar (ör. fenitoin, karbamazepin) ve rifampisin gibi CYP3A4 indükleyiciler, lerkanidipin plazma seviyelerini düşürebilir ve bu nedenle lerkanidipinin etkililiği beklenenden daha az olabilir (bkz. Bölüm 4.5).

Etnik farklılıklar
Diğer ADE inhibitörleri ile olduğu gibi, enalapril, kan basıncını düşürmede siyah ırka mensup kişilerde, siyah ırka mensup olmayan kişilere göre, daha az etkilidir. Bunun nedeni muhtemelen, siyah ırktaki hipertansif popülasyonda plazma renin seviyelerinin genellikle daha düşük olmasıdır.

Gebelik
ZANIPRESS kullanımı gebelik sırasında önerilmez.
Enalapril gibi ADE inhibitörlerine gebelik sırasında başlanmamalıdır. Gebelik planlayan hastalar, ADE inhibitörü tedavisine devam edilmesi zorunlu olmadıkça, gebelikte kullanımının güvenlilik profili uygun olarak belirlenmiş alternatif antihipertansif tedavilerine geçmelidir. Gebelik teşhis edildiğinde, ADE inhibitörleri ile tedavi hemen kesilmeli ve uygunsa alternatif tedavi başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).
Gebelik sırasında veya gebe kalmayı planlayan kadınlarda lerkanidipin kullanımı da önerilmez (bkz. Bölüm 4.6).

Laktasyon
Laktasyon süresince ZANIPRESS kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.6).

Pediyatrik kullanım
Bu kombinasyonun güvenliliği ve etkililiği, çocuklarda, gösterilmemiştir.

Alkol
Alkol, vazodilatör antihipertansif ilaçların etkisini artırabileceğinden, birlikte kullanımları önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5).

Laktoz
Bu ürün laktoz (her tablette 92 mg laktoz monohidrat) içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
ZANIPRESS'in antihipertansif etkisi, diüretikler, beta-blokörler, alfa-blokörler ve diğer kan basıncını düşüren maddeler ile artabilir.

Ayrıca, kombine ürünün bir veya diğer bileşenleri ile aşağıdaki etkileşimler gözlenmiştir:
Enalapril maleat
Anjiyoödem riskini arttıran ilaçlar

ADE inhibitörleri ile sakubitril /valsartanın eş zamanlı kullanımı anjiyoödem riskinde artış nedeniyle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

ADE inhibitörleri ile rasekadotril, mTOR inhibitörleri (ör. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ve vildagliptin'in eş zamanlı kullanılması anjiyoödem riskinde artışa neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı:
Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla ikili blokajının, tekli RAAS-etkili ajanın kullanımına kıyasla, daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonlarında azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

Potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuz ikameleri:
Serum potasyum düzeyleri genellikle normal limit aralığında kalsa da enalapril ile tedavi gören bazı hastalarda hiperkalemi meydana gelebilir. Potasyum tutucu diüretikler (ör. spironolakton, triamteren veya amilorid), potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuz ikameleri serum potasyum seviyelerinde anlamlı artışlara sebep olabilir. Trimetoprimin amilorid gibi potasyum tutucu bir diüretik gibi etki ettiği bilindiğinden, enalapil, trimetoprim ve ko-trimoksazol (trimetoprim/sülfametoksazol) gibi serum potasyum düzeylerini arttıran diğer ilaçlar ile birlikte kullanıldığında da dikkatli olunmalıdır. Dolayısıyla enalaprilin yukarıda adı geçen ilaçlar ile kombinasyonu önerilmemektedir. Eğer eş zamanlı kullanım endike ise birlikte dikkatli kullanılmalı ve serum potasyum seviyeleri sık sık izlenmelidir.

Siklosporin
ADE inhibitörleri ve siklosporinin eş zamanlı kullanımı sırasında hiperkalemi meydana gelebilir. Serum potasyum düzeylerinin izlenmesi önerilmektedir.

Heparin
ADE inhibitörleri ve heparinin eş zamanlı kullanımı sırasında hiperkalemi meydana gelebilir. Serum potasyum düzeylerinin izlenmesi önerilmektedir.

Diüretikler (tiyazidler veya loop diüretikleri)
Daha önce yüksek dozda diüretiklerle yapılan tedavi, enalapril uygulamasına başlandığında, hacim azalmasına ve hipotansiyon riskine neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4). Hipotansif etkiler diüretiğin kesilmesi, hacmin arttırılması veya tuz alınması ile veya düşük dozda enalapril ile tedavinin başlatılmasıyla azaltılabilir.

Diğer antihipertansif ilaçlar
Diğer antihipertansiflerle eş zamanlı kullanım enalaprilin hipotansif etkisini artırabilir. Nitrogliserin ve diğer nitratlar veya diğer vazodilatörlerle eş zamanlı kullanım kan basıncını daha da azaltabilir.

Lityum
Lityumun ADE inhibitörleri ile birlikte alınması sırasında serum lityum konsantrasyonlarında geri dönüşlü artışlar ve toksik etkiler bildirilmiştir. Tiyazid diüretikler ile eş zamanlı uygulama serum lityum konsantrasyonlarını yükseltebilir ve böylece ADE inhibitörlerinin lityum toksisite riskini artırabilir. Bu nedenle, enalaprilin lityumla birlikte kullanımı önerilmez. Ancak bu kombinasyonun gerekliliği kanıtlanmışsa serum lityum seviyeleri dikkatli biçimde izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Trisiklik antidepresanlar/ Antipsikotikler /Anestezikler /Narkotikler
Belli anestezik ilaçlar, trisiklik antidepresanlar ve antipsikotiklerle ADE inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı kan basıncında daha fazla bir azalmaya neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Selektif Siklooksijenaz-2 (COX-2) İnhibitörlerini de içeren Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler)
Selektif siklooksijenaz-2 inhibitörlerini (COX-2 inhibitörleri) de kapsayan Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler), diüretiklerin veya diğer antihipertansif ilaçların olduğu gibi, anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin veya ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilir.

NSAİİ'ler (COX-2 inhibitörleri dahil) ile anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin veya ADE inhibitörlerinin eş zamanlı uygulanması, serum potasyumundaki artışta aditif bir etki gösterir ve renal fonksiyonun kötüleşmesine neden olabilir. Bu etkiler genellikle geri dönüşlüdür. Nadiren, özellikle yaşlılar veya diüretik kullananlar dahil dehidrate hastalar gibi bozulmuş böbrek fonksiyonlu hastalarda akut renal yetmezlik meydana gelebilir. Bu yüzden, bozulmuş böbrek fonksiyonlu hastalarda bu kombinasyon dikkatle kullanılmalıdır. Hastalar uygun bir şekilde hidrate edilmeli ve eşzamanlı tedavinin başlamasından sonra böbrek fonksiyonu izlenmesine ve bundan sonra periyodik olarak izlemin devam edilmesine dikkat edilmelidir.

Altın
Enjektabl altın preparatlarıyla (sodyum arotiomalat) tedavi gören ve eş zamanlı olarak enalapril dahil ADE inhibitörü alan hastalarda, seyrek olarak nitritoid reaksiyonlar (yüzde kızarma, mide bulantısı, kusma ve hipotansiyon) bildirilmiştir.

Sempatomimetikler
Sempatomimetikler ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltabilir.

Antidiyabetikler
Epidemiyolojik çalışmalar, ADE inhibitörleri ve antidiyabetik ilaçların (insülin, oral antidiyabetikler) eş zamanlı alınmasının, kan glukoz seviyesinde daha fazla düşüşle birlikte hipoglisemi riskine neden olabileceğini göstermiştir. Bu durum, kombine tedavinin ilk haftasında ve böbrek yetmezliği olan hastalarda daha fazla ortaya çıkma eğilimindedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Alkol

Alkol ADE inhibitörlerinin hipotansif etkisini artırır.

Asetilsalisilik asit, trombolitikler ve beta-blokörler
Enalapril, asetil salisilik asit (kardiyolojik dozlarda), trombolitikler ve β-blokörleri ile güvenli bir şekilde eş zamanlı olarak kullanılabilir.

Lerkanidipin
Eş zamanlı uygulamanın kontrendikasyonları
CYP3A4 inhibitörleri
Lerkanidipin' in, CYP3A4 enzimi tarafından metabolize edildiği bilinmektedir ve bu nedenle CYP3A4 inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımı, lerkanidipinin metabolizma ve eliminasyonu ile etkileşebilir. Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol ile yapılan bir etkileşim çalışmasında, lerkanidipinin plazma seviyesi dikkate değer bir artış göstermiştir (eutomer S – lerkanidipin için EAA' da 15 kat artış ve C_{maks}' ta 8 kat artış).
Lerkanidipin'in CYP3A4 inhibitörleri (örneğin; ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, eritromisin, troleandomisin, klaritromisin) ile beraber reçete edilmesinden kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Siklosporin
Bir arada kullanımlarını takiben hem lerkanidipin hem de siklosporin plazma seviyelerinde artış gözlemlenmiştir. Genç ve sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışma, siklosporin lerkanidipin alındıktan 3 saat sonra kullanıldığında, lerkanidipinin plazma seviyesi değişmezken, siklosporinin EAA değerinin %27 yükseldiğini göstermiştir. Bununla birlikte lerkanidipinin siklosporin ile birlikte kullanılması, lerkanidipinin plazma seviyesinde 3 kat artışa ve siklosporinin EAA değerinde %21 artışa neden olmuştur.

Siklosporin ve lerkanidipin bir arada kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Greyfurt veya greyfurt suyu
Diğer dihidropiridinlerde olduğu gibi, lerkanidipin greyfurt veya greyfurt suyu ile metabolizmasının inhibe olmasına duyarlıdır, bu da ilacın sistemik yararlanımı ve hipotansif etkisindeki artışla sonuçlanır.
Lerkanidipin greyfurt veya greyfurt suyu ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Eş zamanlı kullanım önerilmemektedir:

CYP3A4 indükleyicileri
Antihipertansif etki azalabileceğinden ve kan basıncının alışılmış olandan daha sık izlenmesi gerektiğinden, lerkanidipinin antikonvülzanlar (örneğin; fentoin, fenobarbital, karbamazepin) ve rifampisin gibi CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanımına dikkatle yaklaşılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Alkol

Vazodilatör antihipertansif ilaçların etkisini artırabileceğinden, alkol kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Doz ayarlaması dahil, alınacak önlemler

CYP3A4 substratları
Lerkanidipin amiodaron, sotalol ve kinidin gibi sınıf III antiaritmik ilaçlar ve terfenadin, astemizol gibi diğer CYP3A4 substratları ile birlikte reçete edildiğinde dikkatli kullanılmalıdır.

Midazolam
Yaşlı gönüllülere midazolam p.o. ile birlikte 20 mg' lık dozda uygulandığında lerkanidipin emilimi artmış (yaklaşık %40) ve emilim oranı azalmıştır (t_{maks} 1,75 saatten 3 saate çıkmıştır). Midazolam konsantrasyonları değişmemiştir.

Metoprolol
Lerkanidipin başlıca karaciğer tarafından metabolize edilen bir β-blokör olan metoprolol ile birlikte kullanıldığında, lerkanidipinin biyoyararlanımı %50 azalırken, metoprololun biyoyararlanımı değişmemiştir. Bu etki, β-blokörlerin neden olduğu hepatik kan akışındaki azalmadan kaynaklanabilir ve bu nedenle bu sınıftaki diğer ilaçlarda da görülebilir. Sonuç olarak lerkanidipin beta-adrenoseptör bloke edici ilaçlarla birlikte güvenle kullanılabilir fakat doz ayarlaması gerekebilir.

Digoksin
Kronik olarak β-metildigoksin ile tedavi edilen hastalarda 20 mg lerkanidipinin eş zamanlı kullanımı farmakokinetik etkileşim belirtisi göstermemiştir. Ancak digoksinin C_{maks} değerinde ortalama %33 artış görülürken, EAA ve renal klerenste dikkate değer bir değişiklik olmamıştır. Eş zamanlı digoksin tedavisi gören hastalar, digoksin toksisite belirtilerine karşı yakından izlenmelidir.

Diğer ilaçlarla eş zamanlı kullanımı

Fluoksetin
Fluoksetinle (CYP2D6 ve CYP3A4' ün bir inhibitörü) 65 ± 7 (ortalama ± standart sapma) yaşındaki gönüllüler üzerinde yürütülen bir etkileşim çalışması, lerkanidipin farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı bir değişim göstermemiştir.

Simetidin
Günlük 800 mg simetidinin eş zamanlı kullanılması, lerkanidipinin plazma seviyesinde anlamlı bir değişikliğe neden olmaz, fakat daha yüksek dozlarda lerkanidipinin biyoyararlanımı ve hipotansif etkisi artabileceğinden dikkat edilmesi gerekmektedir.

Simvastatin

20 mg' lık lerkanidipin dozu 40 mg simvastatin ile tekrarlayan dozlarda birlikte kullanıldığında simvastatinin aktif metaboliti β-hidroksiasit seviyesi %28, EAA seviyesi %56 artarken lerkanidipin EAA seviyesi dikkate değer şekilde değişmemiştir. Böyle değişikliklerin klinik açıdan anlamlı olması muhtemel değildir. Bu tür ilaçlarda, gösterildiği gibi, simvastatin akşam, lerkanidipin sabah kullanıldığında etkileşim beklenmez.

Varfarin
Sağlıklı gönüllülere 20 mg lerkanidipinin birlikte aç karnına verilmesi, varfarinin farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

Diüretikler ve ADE inhibitörleri
Lerkanidipin diüretikler ve ADE inhibitörleriyle güvenli bir şekilde kullanılmaktadır.

Kan basıncını etkileyen diğer ilaçlar
Diğer tüm antihipertansif ilaçlarda olduğu üzere lerkanidipin de, üriner semptomların tedavisi için uygulanan alfa-blokörler, trisiklik antidepresanlar, nöroleptikler gibi kan basıncını etkileyen diğer ilaçlar ile birlikte uygulandığında, hipotansif etkilerde bir artış gözlenebilir. Buna karşılık, kortikosteroidlerle birlikte kullanımıyla hipotansif etkide azalma gözlenebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Pediyatrik popülasyon:
Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon
Genel Tavsiye
Gebelik Kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda etkili bir doğum kontrol yöntemi uygulanmadan ZANIPRESS kullanılmamalıdır.

Gebelik
ZANIPRESS'in gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. ZANIPRESS gerekli olmadıkça (ADE inhibitörü tedavisinin devamı zorunlu görülmedikçe) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Enalapril için
Gebelikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Gebeliğin ilk trimesterinde ADE inhibitörleri kullanımını takip eden teratojenite riski ile ilgili epidemiyolojik kanıtlar kesin değildir. Ancak riskteki küçük artış göz ardı edilemez. ADE inhibitörü tedavisinin devamı zorunlu görülmedikçe, gebe kalmayı planlayan hastalar, gebelikte kullanım için uygun güvenilirlik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavisine

geçmelidir. Gebelik teşhis edildiğinde, ADE inhibitörü ile tedavi hemen durdurulmalı ve eğer uygunsa alternatif tedaviye başlanmalıdır.

İkinci ve üçüncü trimesterde ADE inhibitörü tedavisinin, insan föto-toksisitesine (renal fonksiyonda azalma, oligohidramniyoz, kafatası kemikleşmesinde gecikme) ve neonatal toksisiteye (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) yol açtığı bilinmektedir (bkz. Bölüm 5.3). Maternal oligohidramniyoz, tahminen azalan fetal renal fonksiyonu ile meydana gelir ve ekstremite kontraktürleri, karniyofasiyal deformasyonları ve hipoplastik akciğer gelişmesine neden olabilir. Gebeliğin ikinci trimesterinden sonra ADE inhibitörleri alındıysa (maruziyet oluştuysa) böbrek fonksiyonunun ve kafatasının ultrasonla kontrolü önerilir. Anneleri ADE inhibitörü alan bebekler hipotansiyon açısından yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Lerkanidipin için
Hamilelikte lerkanidipin kullanımı ile ilişkili herhangi bir veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarında teratojenik bir etki görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.3) ancak bu etkiler diğer dihidropiridin bileşikleri ile gözlenmiştir.
Lerkanidipin kullanımı, gebelik süresince ve etkili bir doğum kontrol yöntemi uygulanmadıkça, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

Lerkanidipin ve enalaprilin birlikte kullanımı için
Gebelikte enalapril maleat/lerkanidipin HCl kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur ya da sınırlı sayıda bulunur. Üreme toksisitesi ile ilgili olarak hayvan çalışmaları yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3).
ZANIPRESS gebelikte ve kontrasepsiyon uygulamayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Enalapril için
Sınırlı sayıdaki farmakokinetik veriler anne sütünde çok düşük konsantrasyonlarda olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.2). Her ne kadar bu konsantrasyonlar klinik olarak önemli görünmese de yeterli klinik çalışma olmadığından ve kardiyovasküler ve renal etkiler için hipotetik risk yüzünden doğumdan sonraki ilk birkaç haftadaki bebekler ve preterm bebeklerin emzirilmesi döneminde enalapril kullanımı önerilmez. Daha büyük çocuklarda, emziren annenin enalapril kullanımı anne için tedavi gerekliliği ve çocukta herhangi bir advers etki görülmemesi ile düşünülebilir.

Lerkanidipin için
Lerkanidipin'in ve/veya metabolitlerinin anne sütüne geçişi bilinmemektedir. Yeni doğan ve bebeklerde risk göz ardı edilemez. Lerkanidipin emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Enalapril ve lerkanidipinin birlikte kullanımını için
Sonuç olarak, laktasyon süresince ZANIPRESS kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Lerkanidipin ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır. Kalsiyum kanal blokörleri ile tedavi edilen bazı hastalarda, spermatozoa başında, döllenmede bozulmaya yol açabilen geri dönüşlü biyokimyasal değişiklikler bildirilmiştir. Tekrarlanan *in vitro* fertilizasyonun başarısız olduğu ve başka bir açıklamanın bulunamadığı durumlarda, kalsiyum kanal blokörlerinin neden olma olasılığı düşünülmelidir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
ZANIPRESS'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde minör etkileri vardır. Ancak, baş dönmesi, asteni, yorgunluk ve seyrek olarak uyku hali ortaya çıkabileceğinden dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.8). Araba sürmemeleri konusunda hastalara uyarı yapılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler
Güvenlilik profilinin özeti:
ZANIPRESS'in güvenlilik profili 5 çift körlü, kontrollü klinik çalışmada ve 2 uzun dönemli, açık etiketli, uzatma fazı çalışmada değerlendirilmiştir. Toplamda 1.141 hasta 10mg/10mg, 20mg/10mg ve 20mg/20mg dozunda ZANIPRESS almıştır. Kombinasyon tedavisi ile gözlenen istenmeyen etkiler, bileşenlerden herhangi birinin tek başına verilmesi ile gözlenenlere benzerdir. ZANIPRESS ile tedavi sırasında en sık raporlanan advers reaksiyonlar öksürük (%4,03), baş dönmesi (%1,67) ve baş ağrısı (%1,67) olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halinde özeti:
Aşağıda ZANIPRESS 10mg/10mg, 20mg/10mg ve 20mg/20mg ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda raporlanan ve makul nedensellik ilişkisi olduğu düşünülen advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfı ve sıklığına göre listelenmiştir:
Çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100), seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (mevcut verilerden hareketle tahmin edilemeyen).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Trombositopeni
Seyrek: Hemoglobinde azalma

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek: Hipersensitivite

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın olmayan: Hiperkalemi

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın olmayan: Anksiyete

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı

Yaygın olmayan: Postural baş dönmesi

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın olmayan: Vertigo
Seyrek: Tinnitus

Kardiyak hastalıklar
Yaygın olmayan: Palpitasyonlar, taşikardi

Vasküler hastalıklar
Yaygın olmayan: Flushing, hipotansiyon
Seyrek: Dolaşım kolapsı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın: Öksürük
Seyrek: Boğaz kuruluğu, orofarengeal ağrı

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Abdominal ağrı, konstipasyon, bulantı
Seyrek: Dispepsi, dudak ödemi, dil hastalığı, diyare, ağız kuruluğu, gingivit

Hepatobiliyer hastalıklar
Yaygın olmayan: ALT artışı, AST artışı

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Eritem
Seyrek: Anjiyoödem, yüzde şişme, dermatit, döküntü, ürtiker

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın olmayan: Artralji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan: Pollaküri
Seyrek: Noktüri, poliüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Seyrek: Erektil disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın olmayan: Yorgunluk, asteni, sıcak basması, periferal ödem

Sadece 1 hastada meydana gelen istenmeyen etkiler seyrek sıklığı altında raporlanmıştır.

<u>Her bir bileşen hakkında ilave bilgi:</u>

ZANIPRESS bileşiminde yer alan maddelerden (enalapril veya lerkanidipin) herhangi biri ile raporlanan advers reaksiyonlar, klinik çalışmalarda ya da pazarlama sonrası dönemde görülmemiş olsa bile, ZANIPRESS için de potansiyel bir istenmeyen etki olabilir.

Tek başına Enalapril
Enalapril için bildirilen advers ilaç reaksiyonları aşağıdadır:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:
Yaygın olmayan: Anemi (aplastik ve hemolitik anemi dahil)
Seyrek: Nötropeni, hemoglobinde düşüş, hemotokritte düşüş, trombositopeni, agranülositoz, kemik iliği depresyonu, pansitopeni, lenfadenopati, otoimmün hastalıklar

Endokrin hastalıklar:
Bilinmiyor: uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu (SIADH)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:
Yaygın olmayan: Hipoglisemi (bkz. Bölüm 4.4)

Psikiyatrik hastalıklar:
Yaygın: Depresyon
Yaygın olmayan: Konfüzyon, insomnia, sinirlilik
Seyrek: Rüya anormallikleri, uyku bozuklukları

Sinir sistemi hastalıkları:
Çok yaygın: Baş dönmesini içeren sersemlik hali
Yaygın: Baş ağrısı, senkop, tat değişiklikleri
Yaygın olmayan: Somnolans, parestezi, vertigo

Göz hastalıkları:
Çok yaygın: Görmede bulanıklık

Kulak ve iç kulak hastalıkları:
Yaygın olmayan: Tinnitus

Kardiyak hastalıklar:
Yaygın: Göğüs ağrısı, ritim bozuklukları, anjina pektoris, taşikardi
Yaygın olmayan: Palpitasyonlar, miyokard infarktüsü ya da serebrovasküler olay* (yüksek risk taşıyan hastalarda olasılıkla aşırı hipotansiyondan dolayı sekonder gelişmesi, bkz. Bölüm 4.4)
*Klinik çalışmalarda plasebo ve aktif kontrol gruplarında insidans oranları karşılaştırılabilirdir.

Vasküler hastalıklar:
Yaygın: Hipotansiyon, (ortostatik hipotansiyon dahil)

Yaygın olmayan: Flushing, ortostatik hipotansiyon
Seyrek: Raynaud fenomeni

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:
Çok yaygın: Öksürük
Yaygın: Dispne
Yaygın olmayan: Rinore, boğaz ağrısı ve ses kısıklığı, bronkospazm/astım
Seyrek: Akciğer infiltrasyonu, rinit, alerjik alveolit /eozinofilik pnömoni

Gastrointestinal hastalıklar:
Çok yaygın: Bulantı
Yaygın: Diyare, abdominal ağrı
Yaygın olmayan: İleus, pankreatit, kusma, dispepsi, konstipasyon, anoreksi, gastrik iritasyonlar, ağız kuruluğu, peptik ülser
Seyrek: Stomatit, aftöz ülserasyonlar, glossit
Çok seyrek: İntestinal anjiyoödem

Hepatobiliyer hastalıklar:
Seyrek: Hepatik yetmezlik, hepatit (kolestatik veya hepatoselüler), nekrotik hepatit, kolestaz (sarılık dahil)

Deri ve deri altı doku hastalıkları:
Yaygın: Döküntü, hipersensitivite/anjiyonörotik ödem [yüzde, ekstremitelerde, dudaklarda, dilde, glossitte ve/veya larinkste anjiyonörotik ödem raporlanmıştır (Bkz. Bölüm 4.4)]
Yaygın olmayan: Diyaforez, prurit, ürtiker, alopesi
Seyrek: Eritema multiform, Stevens-Johnson sendromu, eksfoliyatif dermatit, toksik epidermal nekroliz, pemfigus, eritroderma

Aşağıdaki semptomların bazılarını ya da tümünü içerebilen bir sendrom raporlanmıştır: ateş, serozit, vaskülit, miyalji/miyozit, artralji/artrit, pozitif antinükleer antikorlar (ANA), eritrosit sedimentasyon oranında (ESR) yükselme, eozinofili ve lökositoz. Döküntü, fotosensitivite veya diğer dermatolojik belirtiler meydana gelebilir.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın olmayan: Kas krampları

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:
Yaygın olmayan: Böbrek fonksiyon bozukluğu, böbrek yetmezliği, proteinüri
Seyrek: Oligüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:
Yaygın olmayan: İmpotans
Seyrek: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:
Çok yaygın: Asteni
Yaygın: Yorgunluk
Yaygın olmayan: Malez, ateş

Araştırmalar:
Yaygın: Hiperkalemi, serum kreatininde artış
Yaygın olmayan: Kan üre düzeyinde artış, hiponatremi
Seyrek: Karaciğer enzimlerinde artış, serum bilirubinde yükselmeler

Tek başına Lerkanidipin
Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimde en yaygın raporlanan advers reaksiyonlar; periferal ödem, baş ağrısı, flushing, taşikardi ve palpitasyonlardır.

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek: Hipersensitivite

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı
Yaygın olmayan: Baş dönmesi
Seyrek: Somnolans, senkop

Kardiyak hastalıklar
Yaygın: Taşikardi, palpitasyonlar
Seyrek: Anjina pektoris

Vasküler hastalıklar:
Yaygın: Flushing
Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıklar:
Yaygın olmayan: Bulantı, dispepsi, üst abdominal ağrı
Seyrek: Diyare, kusma
Bilinmiyor: Gingival hipertrofi[1], peritoneal bulanık atık[1]

Hepatobiliyer hastalıklar:
Bilinmiyor: Serum transaminaz artışı[1]

Deri ve deri altı doku hastalıkları:
Yaygın olmayan: Döküntü, prurit
Seyrek: Ürtiker
Bilinmiyor: Anjiyoödem[1]

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın olmayan: Miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:
Yaygın olmayan: Poliüri
Seyrek: Pollakiüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:
Yaygın: Periferal ödem
Yaygın olmayan: Asteni, yorgunluk
Seyrek: Göğüs ağrısı

[1] Dünya çapında pazarlama sonrası spontan raporlama deneyiminden elde edilen advers reaksiyonlar

Bazı dihidropiridinler, seyrek olarak, prekordiyal ağrı veya anjina pektorise neden olabilir. Çok seyrek olarak, daha önce anjina pektorisi olan hastalar bu atakları daha sık, daha uzun süreli veya daha şiddetli geçirebilir. İzole miyokard enfarktüsü vakaları görülebilir.
Lerkanidipinin kan şekeri veya serum lipid değerleri üzerinde herhangi bir advers etkiye sahip görünmemektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel:0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi
Pazarlama sonrası deneyimde, hastaneye yatışı gerektiren, bazı vakalarda kasıtlı olarak enalapril/lerkanidipin dozlarının 100'den 1000 mg'a kadar aşırı doz olarak uygulandığı rapor edilmiştir. Bildirilen semptomlar (sistolik kan basıncında düşme, bradikardi, huzursuzluk, somnolans, vücudun yan kısmında ağrı) diğer ilaçların (ör. beta-blokörler) yüksek dozlarda eşzamanlı kullanımına da bağlı olabilir.

Enalapril ve lerkanidipinin tek başına yüksek dozda alınması ile oluşan semptomlar:
Enalapril ile doz aşımının bugüne kadar bildirilen en belirgin özellikleri, renin-anjiyotensin sisteminin blokajı ile birlikte seyreden belirgin hipotansiyon (tabletlerin alınmasından 6 saat kadar sonra başlar) ve stupor'dur. ADE inhibitörlerinin doz aşımı ile ilişkili semptomları arasında, dolaşım şoku, elektrolit düzensizlikleri, böbrek yetmezliği, hiperventilasyon, taşikardi, palpitasyonlar, bradikardi, baş dönmesi, anksiyete ve öksürük bulunur. Serum enalaprilat seviyelerinin terapötik dozların alımı ile normalde görülenden 100 ve 200 kat fazla olma durumu, enalaprilin sırasıyla 300 mg ve 440 mg alınması ile raporlanmıştır.

Diğer dihidropiridinlerde olduğu gibi, lerkanidipin doz aşımı, aşırı periferik vazodilatasyon ile birlikte belirgin hipotansiyon ve refleks taşikardi ile sonuçlanır. Bununla birlikte, çok yüksek dozlarda, bradikardi ve negatif inotropik etkiye neden olacak şekilde periferal seçicilik yitirilebilir. Doz aşımı vakalarıyla ilişkili en yaygın advers reaksiyonlar hipotansiyon, baş dönmesi, baş ağrısı ve palpitasyonlar olmuştur.

Enalapril ve lerkanidipinin tek başına yüksek dozda alınmasında, olguların tedavisi:
Enalapril ile doz aşımının önerilen tedavisi serum fizyolojik çözeltisinin intravenöz infüzyonudur. Hipotansiyon oluşursa, hasta şok pozisyonuna getirilmelidir. Mevcutsa, anjiyotensin II infüzyonu ve/veya intravenöz katekolaminlerle tedavi de düşünülebilir. Tabletler kısa süre önce alınmışsa, enalapril maleatın atılması için önlemler alınmalıdır (kusturma, gastrik lavaj, abzorban veya sodyum sülfat verilmesi). Enalaprilat dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir (bkz. Bölüm 4.4). Tedaviye dirençli bradikardi için kalp pili tedavisi endikedir. Hayati belirtiler, serum elektrolitleri ve kreatinin konsantrasyonları sürekli olarak izlenmelidir.

Lerkanidipin ile klinik olarak belirgin hipotansiyon; kalp ve solunum fonksiyonlarının sık izlenmesini, ekstremitelerin yükselmesini ve dolaşımdaki sıvı hacmi ile idrar çıkışına dikkat edilmesini içeren aktif kardiyovasküler destek gerektirir.
Lerkanidipinin uzun süreli farmakolojik etkisi göz önünde bulundurulduğunda, hastanın kardiyovasküler durumunun en az 24 saat boyunca izlenmesi gereklidir. Ürünün protein bağlanması yüksek olduğu için diyalizin etkili olması beklenmemektedir. Orta ila şiddetli zehirlenmelerin öngörüldüğü hastalar yoğun bakım ortamında gözlenmelidir

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: ADE inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokörleri: Enalapril ve lerkanidipin.
ATC kodu: C09BB02

ZANIPRESS esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncını kontrol etmede birbirini tamamlayıcı mekanizmaları olan iki bileşiğin; bir ADE inhibitörü (enalapril) ve bir kalsiyum kanal blokörü (lerkanidipin)'in sabit kombinasyonudur.

Enalapril:
Enalapril maleat, enalaprilin maleat tuzudur. L-alanin ve L-prolin adlı iki aminoasitin bir türevidir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) anjiyotensin I'in vazopresör ajan anjiyotensin II'ye dönüşmesini katalizleyen bir peptidil dipeptidazdır. Emilimden sonra, enalapril ADE'yi inhibe eden enalaprilata hidrolize olur. ADE'nin inhibisyonu, plazma anjiyotensin II seviyesinin azalmasına, bu da plazma renin aktivitesinin artmasına [renin salımının negatif geri beslemesinin (feedback) ortadan kalkmasına bağlı] ve aldosteron salgılanmasında azalmaya yol açar.

ADE, kininaz II'yle aynı olduğu için enalapril de potent bir vazodepresör peptid olan bradikininin bozunmasını inhibe edebilir. Ancak, bu mekanizmanın enalaprilin terapötik etkilerindeki rolü hala anlaşılmış değildir.

Enalaprilin kan basıncını düşüren mekanizması başlıca renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin baskılanmasına bağlansa da enalapril düşük renin seviyelerine sahip hastalarda da antihipertansif etkilidir.

Enalaprilin hipertansif hastalara uygulanması, kalp hızında belirgin bir artış olmaksızın hem supin pozisyondaki hem de ayaktaki kan basıncını düşürür.

Semptomatik postural hipotansiyon seyrektir. Bazı hastalarda optimum kan basıncı kontrolüne ulaşılması birkaç haftalık tedaviyi gerektirebilir. Enalaprilin aniden bırakılması kan basıncındaki hızlı bir artışla ilişkilendirilmemiştir.

ADE aktivitesinin etkili inhibisyonu normal olarak enalaprilin tek dozunun oral alımından 2 ila 4 saat sonra meydana gelir. Antihipertansif etkinin başlangıcı genellikle uygulamadan 1 saat sonra ve kan basıncının maksimum düşmesi 4 ila 6 saat sonra görülür. Etkinin süresi doza bağlıdır, ancak önerilen dozlarla antihipertansif ve hemodinamik etkilerin en az 24 saat devam ettiği gösterilmiştir.

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda yapılan hemodinamik çalışmalar kan basıncı düşüşünün periferal arteriyal dirençteki düşüşle ve kardiyak debideki artışla alakalı olduğunu göstermiştir. Kalp hızında çok az değişiklik vardır ya da hiç yoktur. Enalaprilin alınmasından sonra, glomerüler filtrasyon hızı değişmeden kalırken böbrek kan akışı artar. Sodyum veya su tutulumuna dair bir belirti yoktur. Ancak tedaviden önce düşük glomerüler filtrasyon hızına sahip hastalarda, bu hız genellikle artmıştır.

Böbrek yetmezliği gösteren, diyabeti olan veya olmayan hastalardaki kısa süreli klinik çalışmalarda enalaprilin alınmasından sonra albüminüride, IgG'nin üriner atılımında ve total üriner proteinde düşüş görülmüştür.

İki büyük randomize kontrollü çalışma (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ve VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bir ADE-inhibitörünün bir anjiyotensin II reseptör blokörü ile kombine kullanımını incelemiştir.
ONTARGET çalışması, kardiyovasküIer ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olan ya da kanıtlanmış son-organ hasarı ile birlikte seyreden tip 2 diyabetes mellitus hastalarında yürütülmüştür. VA NEPHRON-D çalışması, tip 2 diyabetes mellitus hastalığı olan ve diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda yürütülmüştür.
Bu çalışmalar, renal ve/veya kardiyovasküler sonlanımlar ve mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, monoterapiyle kıyaslandığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinin arttığı gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri dikkate

alındığında, bu sonuçlar diğer ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri için de anlamlıdır.
Bu nedenle ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri diyabetik nefropati bulunan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) çalışması, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ya da her ikisi bulunan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında standart bir ADE-inhibitörü ya da bir anjiyotensin II reseptör blokörü tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanan bir çalışma olmuştur. Advers sonuç riskinde artış olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Aliskiren grubunda, plasebo grubuna kıyasla, kardiyovasküler ölüm ve inme vakalarının her ikisi de sayısal olarak daha sık görülmüş ve ilgili advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon) aliskiren grubunda plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir.

Lerkanidipin:
Lerkanidipin dihidropiridin grubu bir kalsiyum kanal blokörüdür ve kalsiyumun kalp kası ve düz kaslara membranlar arası geçişini inhibe eder. Antihipertansif etkinin mekanizması vasküler düz kasta doğrudan gevşetici etkiye ve böylece total periferal direnci düşürmesine bağlıdır. Farmakokinetik plazma yarı ömrü kısa olmasına rağmen, yüksek membran dağılım katsayısına bağlı olarak, lerkanidipinin uzun süreli bir antihipertansif etkisi vardır. Yüksek vasküler seçiciliği nedeniyle negatif inotropik etkisi yoktur.

Lerkanidipin ile oluşan vazodilatasyonun aşamalı bir başlangıcı vardır. Refleks taşikardi ile oluşan akut hipotansiyon hipertansif hastalarda seyrek olarak gözlenmiştir.

Diğer asimetrik 1,4-dihidropiridinlerde olduğu gibi, lerkanidipinin antihipertansif etkisi başlıca (S)-enantiyomerine bağlıdır.

<u>Enalapril/Lerkanidipin</u>
Bu bileşiklerin kombinasyonunun aditif antihipertansif etkisi vardır; her iki ilacın tek başına kullanılmasına kıyasla kan basıncını daha fazla düşürür.

- ZANIPRESS 10 mg/10 mg
Lerkanidipin 10 mg'a yanıt vermeyen (oturur durumdaki Diyastolik Kan Basıncı [DKB] 95-114 ve Sistolik Kan Basıncı [SKB] 140-189 mmHg) 342 kişide yürütülen bir pivotal faz III, çift kör, add-on klinik çalışmada, 12 haftalık çift kör tedaviden sonra SKB'de gözlenen düşüş, enalapril 10 mg/lerkanidipin 10 mg kombinasyonu ile, tek başına lerkanidipin 10 mg ile gözlenene oranla 5.4 mmHg daha büyük bulunmuştur (-7,7 mmHg'a karşı -2,3 mmHg, p<0,001). Aynı zamanda, DKB'deki düşüş, tekli tedaviyle karşılaştırıldığında, kombinasyon tedavisi ile 2,8 mm Hg daha büyüktür (-7,1 mmHg'a karşı -4,3 mmHg, p<0.001). Yanıt verenlerin oranı kombinasyon tedavisi ile tekli tedaviye göre anlamlı olarak daha yüksektir: SKB için %41'e karşı %24 (p<0,001) ve DKB için %35'e karşı %24 (p=0,032). Kombinasyon tedavisindeki hastalarda, tekli tedavideki hastalarla karşılaştırıldığında, anlamlı

olarak daha yüksek bir oranda SKB (%39'a karşı %22, p<0,001) ve DKB normalizasyonu (%29'a karşı %19, p=0,023) gerçekleşmiştir. Bu çalışmanın açık etiketli, uzun süreli takip fazında, kan basıncı >140/90 mmHg şeklinde sürmüşse, enalapril 20 mg/lerkanidipin 10 mg kombinasyonu için bir titrasyona izin verilmiştir. Titrasyon 133/221 hastada yapılmış ve vakaların 1/3'ünde titrasyondan sonra DKB normal hale gelmiştir.

- ZANIPRESS 20 mg/10 mg
Enalapril 20 mg'a yanıt vermeyen (oturur durumdaki Diyastolik Kan Basıncı [DKB] 95-114 ve Sistolik Kan Basıncı [SKB] 140-189 mmHg) 327 kişide yürütülen pivotal, faz III, çift kör, add-on bir klinik çalışmada, enalapril 20 mg/lerkanidipin 10 mg ile tedavi edilen hastalar monoterapi gören hastalarla karşılaştırıldığında SKB (-9,8 mm Hg'a karşı -6,7 mmHg, p=0,013) ve DKB'de (-9,2'e karşı -7,5 mmHg, p=0,015) anlamlı olarak daha büyük bir düşüş göstermiştir. Yanıt verenlerin oranı, monoterapiye göre kombinasyon tedavisiyle anlamlı olarak daha yüksek değildir (%53'e karşı %43, DKB için p= 0,076 ve %41'e karşı %33, SKB için p= 0,116). Monoterapi gören hastalarla karşılaştırıldığında, kombinasyon tedavisindeki hastalardaki DKB (%48'e karşı %37, p=0,055) ve SKB (%33'e karşı %28, p=0,325) normalizasyonu açısından anlamlı bir fark olmamıştır.

- ZANIPRESS 20 mg/20 mg
Orta dereceli hipertansiyonu olan (ofis oturur durumdaki DKB 100-109, SKB <180 mm/Hg ve ev DKB ≥ 85 mmHg olarak tanımlanmıştır) 1.039 hastada gerçekleştirilen plasebo ve aktif kontrollü, randomize, çift kör, faktöryel dizaynlı çalışmada, enalapril 20 mg/lerkanidipin 20 mg alan hastalarda ofis ve ev SKB ve DKB değerlerinde plaseboya kıyasla daha anlamlı düşüşler görülmüştür (P<0,001). Başlangıçtaki ofis DKB değerlerinden klinik olarak anlamlı değişiklikler, kombinasyon tedavisinin 20mg/20 mg (–15,2 mmHg, n=113), tek başına enalapril 20 mg (–11.3 mmHg, P=0.004, n=113) ya da tek başına lerkanidipin 20 mg (–13,0 mmHg, P=0,092, n=113) ile karşılaştırılması ile gözlenmiştir. Benzer olarak, başlangıçtaki ofis SKB değerlerinden klinik olarak anlamlı değişiklikler, kombinasyon tedavisinin 20mg/20 mg (–19,2 mmHg), tek başına lerkanidipin 20 mg (–13.0 mmHg, P=0.002) ya da tek başına enalapril 20 mg (–15,3 mmHg, P=0,055) ile karşılaştırılması ile gözlenmiştir. Klinik olarak anlamlı farklar ev SKB ve DKB ile de gözlenmiştir. 20 mg/20 mg kombinasyon tedavisi ile plaseboya (P<0.001) ve her iki tekli tedaviye (P<0,01) kıyasla, DKB (%75) ve SKB (%71) için yanıt verenlerin oranında anlamlı yükselme görülmüştür. Kan basıncında normalizasyona ulaşmada 20 mg/20 mg kombinasyonu ile tedavi gören hastaların yüzdesi (%42) plasebo alan hastaların yüzdesine (%22) göre daha yüksek olmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler
Genel özellikler
Enalapril ve lerkanidipinin eşzamanlı uygulanması ile farmakokinetik bir etkileşim gözlenmemiştir.

Enalaprilin farmakokinetiği
Emilim:

Oral enalapril hızlı bir şekilde absorbe olur ve bir saat içinde enalapril doruk serum konsantrasyonlarına ulaşılır. Üriner geri kazanımı dikkate alındığında, oral enalapril maleattan enalaprilin absorpsiyonu yaklaşık %60'dır. Oral enalaprilin emilimi gastrointestinal kanaldaki besin varlığından etkilenmez.

Dağılım:
Emilimi takiben, oral enalapril hızlı bir şekilde ve büyük oranda potent bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olan enalaprilata hidrolize olur. Enalaprilatın doruk serum konsantrasyonları enalapril maleatın oral dozundan yaklaşık 4 saat sonra oluşur.

Oral enalaprilin çoklu dozlarını takiben enalaprilatın birikmesi için etkili yarı ömür 11 saattir.
Normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda, enalaprilat kararlı durum serum konsantrasyonlarına tedavinin 4. gününden sonra ulaşılır.
Terapötik konsantrasyon aralığının üstünde, enalaprilatın insan plazma proteinlerine bağlanma oranı %60'ı geçmez.

Biyotransformasyon:
Enalaprilata dönüşümün dışında, enalaprilin önem taşıyan başka bir metabolizması bilinmemektedir.

Eliminasyon:
Enalaprilatın atılması başlıca renal yolla olur. İdrardaki başlıca bileşenler dozun %40'ını teşkil eden enalaprilat ve değişmemiş haldeki enalaprildir (yaklaşık %20).

Böbrek yetmezliği:
Enalapril ve enalaprilata maruziyet böbrek yetmezliği olan hastalarda artar. Hafif-orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 40-60 mL/dk.) olan hastalarda enalaprilatın kararlı durum EAA'sı günde bir kez 5 mg dozda aldıktan sonra, normal böbrek fonksiyonu olan hastalardakine göre yaklaşık iki kat daha yüksektir. Şiddetli böbrek yetmezliğinde (kreatinin klerensi ≤30 mL/dk) EAA yaklaşık 8 kat artmıştır. Enalapril maleatın tekrarlanan dozlarını takiben enalaprilatın etkili yarı ömrü, şiddetli böbrek yetmezliği durumunda uzar ve kararlı durum için geçen süre gecikir (bkz. Bölüm 4.2).
Enalaprilat genel dolaşımdan hemodiyalizle uzaklaştırılabilir. Diyaliz klerensi 62 mL/dk'dır.

Laktasyon:
Enalaprilin doruk süt konsantrasyonu 5 postpartum kadında, 20 mg'lık tek bir uygulamanın ardından, dozlamadan 4 ila 6 saat sonra, 1,7 mcg/L olmuştur (0,54 – 5,9 mcg/L aralığında). Enalaprilat ortalama doruk seviyeleri 1,7mcg/L (1,2 – 2,3mcg/L aralığında) olarak ölçülmüş; pikler 24 saat içinde çeşitli zaman aralıklarında meydana gelmiştir. Doruk süt seviyesi ile ilgili bilgiler ışığında, özellikle anne sütü ile beslenen infantlarda beklenen maksimum alımın, maternal vücut ağırlığına göre ayarlanmış dozun yaklaşık %0,16'sıdır. 11 ay boyunca enalapril 10 mg/gün kullanan bir kadında, enalaprilin doruk süt seviyeleri dozdan 4 saat sonra 2 mcg/L; doruk enalaprilat seviyeleri ise dozdan yaklaşık 9 saat sonra 0,75 mcg/L olmuştur. 24 saatlik periyod boyunca sütte ölçülen toplam enalapril ve enalaprilat miktarı sırasıyla 1,44

mcg/L ve 0,63 mcg/L'dir. Enalapril 5 mg tek doz uygulanmasından 4 saat sonra bir annede ve 10 mg tek doz uygulanan başka iki annede, enalaprilat süt seviyeleri tespit edilememiştir (<0,2 mcg/L); enalapril seviyeleri belirlenememiştir.

Lerkanidipinin farmakokinetiği

Emilim:

Lerkanidipin oral uygulama sonrasında tamamen emilir ve doruk plazma seviyelerine yaklaşık 1,5-3 saat sonra ulaşılır.

Lerkanidipinin iki enantiyomeri benzer bir plazma seviyesi profili gösterir: Pik plazma konsantrasyonuna kadar geçen süre aynıdır ve doruk plazma konsantrasyonu ve EAA, (S)-enantiyomeri için ortalama 1,2 kat daha yüksektir. İki enantiyomerin eliminasyon yarı ömrü esas olarak aynıdır. "*In vivo"* olarak iki enantiyomer arası dönüşüm gözlenmez.

Yüksek ilk geçiş etkisine bağlı olarak, tok durumda oral lerkanidipinin mutlak biyoyararlanımı %10 kadardır. Ancak, açlık durumundaki sağlıklı gönüllülerde alımından sonra biyoyararlanımı 1/3'e düşer.

Lerkanidipinin oral yararlanılabilirliği yağlı bir yemekten sonra 2 saat içinde alındığında 4 kat artar. Bu nedenle ilaç yemeklerden önce alınmalıdır.

Dağılım:

Plazmadan doku ve organlara dağılım hızlı ve fazla miktardadır.

Lerkanidipinin plazma proteinine bağlanma oranı %98'i aşar. Şiddetli böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, plazma protein seviyeleri düşmüş olduğundan, ilacın serbest fraksiyonu daha yüksek olabilir.

Biyotransformasyon:

Lerkanidipin CYP3A4 ile büyük oranda metabolize edilir, idrar ve feçeste ana bileşik bulunmaz. Ağırlıklı olarak inaktif metabolitlerine dönüşür ve dozun yaklaşık %50'si idrarla atılır.

İnsan karaciğer mikrozomları ile yapılan *in vitro* çalışmalar, lerkanidipinin, 20 mg dozun alınmasından sonra ulaşılan doruk plazma seviyelerinden 160 ve 40 kez daha yüksek konsantrasyonlarda, CYP3A4 ve CYP2D6 enzimlerinde hafif bir inhibisyona neden olduğunu göstermiştir.

Ayrıca, insanlardaki etkileşme çalışmaları, lerkanidipinin CYP3A4'ün tipik bir substratı olan midazolamın veya CYP2D6'nın tipik substratı olan metoprololün plazma seviyelerini değiştirmediğini göstermiştir. Bu nedenle lerkanidipinin, terapötik dozlarda, CYP3A4 veya CYP2D6 ile metabolize olan ilaçların biyotransformasyonunu engelleyeceği beklenmez.

Eliminasyon:

Eliminasyon biyotransformasyon boyunca gerçekleşir.

Ortalama bir son eliminasyon yarı ömrü olarak 8-10 saat hesaplanmıştır ve lipid membranlara yüksek oranda bağlanma nedeniyle terapötik aktivite 24 saat sürer. Tekrarlı uygulamadan sonra birikme gösterilmemiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Lerkanidipinin oral uygulanması dozla doğrudan orantılı olmayan plazma seviyelerine neden olur (doğrusal olmayan kinetik). 10, 20 ve 40 mg'dan sonra, pik plazma konsantrasyonları 1:3:8 oranında ve plazma konsantrasyonu-zaman eğrileri altında kalan alan 1:4:18 oranında olmuştur. Bu durum, ilk geçiş metabolizmasının gittikçe doygunluğa ulaştığını düşündürür. Buna göre, yararlanım doz artışıyla artar.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Böbrek yetmezliği
Şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar veya diyalize bağlı hastalarda ilacın daha yüksek konsantrasyonları gösterilmiştir (yaklaşık %70).

Karaciğer yetmezliği
Orta-şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda lerkanidipinin sistemik biyoyararlanımı muhtemelen artmıştır, çünkü ilaç büyük oranda karaciğerde metabolize edilir.

Geriyatrik popülasyon
Lerkanidipinin yaşlı hastalardaki ve hafif-orta derecede böbrek fonksiyon bozukluğu veya hafif-orta derece karaciğer bozukluğu olan hastalardaki farmakokinetik davranışı, genel hasta popülasyonunda gözlenenle benzerdir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri
Enalapril / Lerkanidipin kombinasyonu
Enalapril ve lerkanidipin sabit kombinasyonunun potansiyel toksisitesi, sıçanlarda, 3 aya kadar oral uygulamadan sonra ve iki genotoksisite testinde çalışılmıştır. Kombinasyon iki ayrı bileşenin toksikolojik profilini değiştirmemiştir.

İki ayrı bileşen olan enalapril ve lerkanidipin için mevcut veriler aşağıda verilmiştir:

Enalapril
Konvansiyonel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel çalışmalarına dayanan preklinik veriler, insanlar için özel bir tehlike ortaya çıkarmamıştır.
Üreme toksisitesi çalışmaları, enalaprilin sıçanlardaki doğurganlık ve üreme performansı üzerine etkisi bulunmadığını ve teratojenik olmadığını düşündürmektedir. Dişi sıçanların çiftleşme öncesinden başlayarak gebelikleri süresince dozlandığı bir çalışmada, laktasyon süresince yavru ölümü insidansında artış gözlenmiştir. Maddenin plasentayı geçtiği ve anne sütüne atıldığı gösterilmiştir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin, sınıf olarak,

fetal gelişimin geç döneminde fetal ölüme ve konjenital etkilere yol açan, özellikle de kafatasını etkileyen advers etkilere neden olduğu gösterilmiştir. Fetotoksisite, intrauterin gelişimde gecikme ve patent duktus arteriyozus da bildirilmiştir. Bu gelişimsel anomalilerin kısmen ADE inhibitörlerinin fetal renin anjiyotensin sistemi üzerine doğrudan etkisine ve kısmen de maternal hipotansiyondan kaynaklanan iskemiye ve fetal-plasental kan akışında ve oksijen/besinlerin fetusa geçişindeki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir.

Lerkanidipin
Konvansiyonel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel çalışmalarına dayanan preklinik veriler, insanlar için özel bir tehlike ortaya çıkarmamıştır.
Sıçanlar ve köpeklerdeki uzun süreli çalışmalarda gözlenen ilgili etkiler, ağırlıklı olarak, yüksek dozdaki kalsiyum kanal blokörlerinin bilinen etkileriyle doğrudan veya dolaylı olarak bağlantılı olup, aşırı farmakodinamik aktivitenin yansımasıdır.
Lerkanidipinle yapılan tedavinin sıçanlarda fertilite ve genel üreme performansına etkisi görülmemiştir. Ancak yüksek dozlarda, implantasyon öncesi ve sonrası kayıpları indüklemiş ve fetal gelişimi geciktirmiştir. Sıçanlar ve tavşanlarda hiçbir teratojenik etki kanıtı yoktur ancak diğer dihidropiridinler hayvanlarda teratojenik bulunmuştur. Lerkanidipin doğum sırasında yüksek dozda (12 mg/kg/gün) uygulandığında distosiyi indüklemiştir.
Hamile hayvanlarda lerkanidipin ve/veya metabolitlerinin dağılımı ve anne sütüne atılımı incelenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek
Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilmiştir)
Mikrokristalin selüloz
Sodyum nişasta glikolat (Tip A)
Povidon K30
Sodyum hidrojen karbonat
Magnezyum stearat

Film kaplama
Hipromelloz 5 cP
Titanyum dioksit (E171)
Talk
Makrogol 6000
Sarı aluminyum lak kinolin (E104)
Sarı demir oksit (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanmaz.

6.3 Raf ömrü
24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler
Işık ve nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız. 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
Poliamid-aluminyum-PVC/aluminyum blister
30 veya 90 tabletlik ambalajlar.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı	:	Recordati İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Adresi	:	Ç.O.S.B. Karaağaç Mah. Atatürk Cad. No:36 Kapaklı / TEKIRDAĞ
Tel	:	0 282 999 16 00

8. RUHSAT NUMARASI
232/24

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 26.05.2011
Ruhsat yenileme tarihi: 27.05.2018

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ