

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZANITEK® 10mg/10mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablette:

Lerkanidipin hidroklorür	10 mg
Enalapril maleat	10 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat	102 mg
Sodyum nişasta glikolat	20 mg
Sodyum hidrojen karbonat	8 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz, bikonveks, yuvarlak 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 lerkanidipin 10 mg ile yeterince kontrol edilemeyen hastalar, lerkanidipin 20 mg monoterapisine titre edilebilir veya ZANITEK 10mg/10mg sabit kombinasyonuna geçilebilir.

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

Uygulama şekli:

Önerilen doz günde bir kez, yemeklerden en az 15 dakika önce, 1 tablettir. İlaç tercihen sabah alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

ZANITEK şiddetli böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi <30 mL/dk) veya hemodiyaliz gören hastalarda kontrendikedir (bölüm 4.3 ve 4.4'e bakınız). Hafif-orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastaların başlangıç tedavisinde özel dikkat gerekir.

Karaciğer yetmezliği:

ZANITEK şiddetli karaciğer yetmezliğinde kontrendikedir. Hafif-orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastaların başlangıç tedavisinde özel dikkat gerekir.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaş altındaki hastalarda klinik çalışma olmadığı için çocuklarda ve adolesanlarda kullanımı önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

- Formüldeki etkin maddelere (enalapril veya lerkandipin), herhangi bir ADE inhibitörüne veya dihidropiridin kalsiyum kanal blokerine veya bu tıbbi ürünün herhangi diğer bir bileşenine aşırı duyarlılık
- Hamileliğin 2. veya 3. trimesteri (bölüm 4.4 ve 4.6'a bakınız).
- Aortik stenoz dahil, sol ventrikül çıkışı obstrüksiyonu
- Tedavi edilmemiş konjestif kalp yetmezliği
- Stabil olmayan anjina pektoris
- Miyokard enfarktüsünden sonraki bir aylık dönem
- Hemodiyaliz gören hastalar dahil, şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 mL/dk.)
- Şiddetli karaciğer yetmezliği
- Aşağıdakilerle birlikte kullanım:
 - Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (bölüm 4.5'e bakınız)
 - Siklosporin (bölüm 4.5'e bakınız)
 - Greyfurt suyu (bölüm 4.5'e bakınız)
- ADE inhibitörü ile daha önceki bir tedavinin neden olduğu anjiyoödem hikayesi
- Kalıtsal veya idiyopatik anjiyoödem

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Semptomatik hipotansiyon

Enalapril kullanımı sırasında aşağıdaki durumlarda özellikle dikkatli bir izlem gerekir:

- 90 mm Hg'dan düşük sistolik kan basıncı ile seyreden şiddetli hipotansiyon
- Dekompanse kalp yetmezliği

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 (bölüm 4.5'e bakınız). 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 diüretik 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, hacimdeki artışı takiben kan basıncı yükseldikten sonra genellikle zorluk yaşamadan verilebilen sonraki dozlar için bir kontrendikasyon değildir.

Kan basıncı normal veya düşük olan 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

Kalp pili bulunmayan Hasta-Sinüs sendromlu hastalarda lerkanidipin kullanımında özel dikkat gereklidir.

Sol ventrikül disfonksiyonu ve iskemik kalp yetmezliği

Kontrollü hemodinamik çalışmalar ventriküler fonksiyonda bir bozulma göstermemesine rağmen, sol ventrikül disfonksiyonlu hastaların kalsiyum kanal blokerleri ile tedavisinde dikkatli olunmalıdır. İskemik kalp rahatsızlığı olan hastaların bazı kısa etkili dihidropiridinlerle tedavisi sırasında daha yüksek bir kardiyovasküler risk altında olduğu ileri sürülmüştür. Lerkanidipin uzun etkili olmasına rağmen, bu hastalarda dikkatli olunması önerilir.

Seyrek olarak, bazı dihidropiridinler prekordiyal ağrı veya anjina pektorisine neden olabilir. Çok seyrek olarak, önceden anjina pektorisine olan hastalarda bu ataklar, daha yüksek sıklık, süre ve şiddette olabilir. Miyokardiyal enfarktüs, izole vakalar şeklinde gözlenebilir (bölüm 4.8'e bakınız).

Böbrek bozukluğunda 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 bozuklukları bildirimleri, özellikle şiddetli kalp yetmezliği veya renal arter

stenozu olan böbrek hastalarında yapılmaktadır. Hemen teşhis edilir ve uygun şekilde tedavi edilirse enalapril tedavisi sırasında ortaya çıkan böbrek yetmezliği genellikle geri dönüşümlüdür.

Önceden böbrek hastalığı olmayan bazı hipertansiflerde, enalaprilin bir diüretikle kombinasyonu, kan üre ve kreatinin düzeylerinde artışa neden olabilir. Enalapril dozunun azaltılması ve/veya diüretiğin kesilmesi gerekli görülebilir. Bu durumlarda, altta yatan bir renal arter stenozu olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır (bölüm 4.4'e bakınız, Renovasküler hipertansiyon).

Renovasküler hipertansiyon

Bilateral renal arter stenozu veya fonksiyonel tek böbreğinde arter stenozu olan hastalar, ADE inhibitörü tedavisi sırasında hipotansiyon gelişmesi veya renal yetmezlik açısından özellikle risk altındadırlar. Bu hastalarda, tedavi düşük dozlarda ve dikkatli bir titrasyonla yakın tıbbi gözlem altında başlatılmalıdır. Renal fonksiyon başlangıçta değerlendirilmeli ve tedavi sırasında yakından gözlenmelidir.

Renal transplantasyon

Yakın geçmişte renal transplantasyon yapılmış hastalarda lerkanidipin veya enalapril kullanımına ilişkin deneyim yoktur. Bu nedenle bu hastaların ZANITEK ile tedavisi önerilmez.

Karaciğer yetmezliği

Lerkanidipinin antihipertansif etkisi, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda artabilir. Nadiren, ADE inhibitörü tedavisiyle, kolestatik sarılıkla başlayan ve bazen ölümcül olabilen fulminant hepatik nekroza ilerleyen bir sendrom gözlenmiştir. Bu sendromun mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. ADE inhibitörleri ile, sarılık gelişen veya karaciğer enzimlerinde belirgin artış olan hastalar ADE inhibitörü kullanımı bırakmalı ve bu hastalara uygun tedavi verilmelidir.

Nötropeni/Agranülositoz

Nötropeni/agranülositoz, trombositopeni ve anemi ADE inhibitörü alan hastalarda bildirilmiştir. Nötropeni, böbrek fonksiyonları normal olan ve özel risk faktörü taşımayan hastalarda seyrek olur. İmmünoşüpresanlar, allopürinol, prokainamid ile tedavi altında bulunan veya bu risklerden bir kaçının birlikte olduğu kollajen vasküler hastalığı olan 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 larinks 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 yüz ve dudaklarla sınırlı olması durumunda semptomlar genellikle tedavisiz geçmiştir. Bununla birlikte, antihistaminikler semptomların iyileşmesinde yararlı olmuştur.

Larinks de içine alan anjiyonörotik ödem öldürücü olabilir. Dil, glottis veya larinks etkilenir ve solunuma engel teşkil ederse, gecikmeden uygun tedavi başlatılmalı (örneğin; 1:1000 oranında seyreltilmiş adrenalinin subkütan uygulanması) ve/veya solunum yolunun açık tutulmasını sağlayan önlemler alınmalıdır.

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

Bir ADE inhibitörüne bağı olmayan anjiyoödem hikayesine sahip hastalar, ADE inhibitörü kullanırken daha yüksek anjiyoödem geliştirme riski taşıyabilirler (bölüm 4.3'e bakınız).

Böcek zehirleri ile desensitizasyon sırasında anafilaktoid reaksiyonlar

Yaşamı tehdit eden anafilaktoid reaksiyonlar, böcek zehirlerine karşı desensitizasyon tedavisi sırasında ve aynı zamanda kullanılan ADE inhibitörü ile seyrek olarak meydana gelmiştir. Bu reaksiyonlar, her desensitizasyondan önce ADE inhibitörünün geçici olarak kesilmesi ile önlenabilir.

LDL aferezi sırasındaki anafilaktoid reaksiyonlar

Yaşamı tehdit eden anafilaktoid reaksiyonlar, dekstran sülfat ile düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-aferezi ve bir ADE inhibitörünün beraber kullanılması sırasında seyrek olarak ortaya çıkmıştır. Her aferezden önce ADE inhibitörünün geçici olarak bırakılması ile bu reaksiyonlar önlenabilir.

Diyabetikler

Oral antidiyabetikler veya insülin ile tedavi edilen diyabetik hastalarda ADE inhibitörü tedavisinin ilk ayında kan şekeri yakından izlenmelidir (bölüm 4.5'e bakınız).

Öksürük

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

Cerrahi/anestezi

Kan basıncını düşüren ilaçlarla major cerrahi veya anestezi işlemine girecek hastalarda, enalapril, dengeleyici renin salgılanmasına bağı olarak oluşan anjiyotensin II oluşumunu inhibe eder. Mekanizmanın bir sonucu olarak hipotansiyon gelişirse, bu durum hacim artışıyla düzeltilebilir.

Hiperkalemi

Enalapril de dahil, ADE inhibitörü alan bazı hastalarda serum potasyumunda bir artış gözlenmiştir. Hiperkalemi için risk faktörleri: böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri, potasyum içeren tuzlar ve heparin gibi serum potasyum değerlerinde artışa neden olabilecek diğer ilaçlarla eş zamanlı tedavidir. Yukarıda bahsedilen maddelerden birinin eş zamanlı kullanımı gerekiyorsa, serum potasyumu düzenli olarak izlenmelidir.

CYP3A4 indükleyicileri

Antikonvülzanlar (fenitoin, karbamazepin) ve rifampisin gibi CYP3A4 indükleyiciler, lerkanidipin serum seviyelerini düşürebilir ve böylece ilacın etkililiği beklenenden daha az olabilir (bölüm 4.5'e bakınız).

Diğer önerilmeyen ilaç tedavileri

Bu tıbbi ürünün genel olarak, lityum, potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri ve estramustin ile kombinasyonları önerilmez (bölüm 4.5'e bakınız).

Etnik farklar

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

Gebelik

ZANITEK 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 (bölüm 4.3 ve 4.6'a bakınız).

Gebelik sırasında veya gebe kalmayı planlayan kadınlarda lerkanidipin kullanımı da önerilmez (bölüm 4.6'a bakınız).

Laktasyon

Laktasyon süresince ZANITEK kullanımı önerilmez (bölüm 4.6'a bakınız).

Pediyatrik kullanım

Bu kombinasyonun güvenliliği ve etkililiği, çocuklarda, kontrollü çalışmalarla gösterilmemiştir.

Alkol

Alkol, vazodilatör antihipertansiflerin etkisini artırabileceğinden, birlikte kullanımları önerilmez (bölüm 4.5'e bakınız).

Laktoz

Bu ürün ihmal edilebilir miktarda laktoz (102 mg laktoz monohidrat) içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında 'sodyum içermez'. Sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ZANITEK'in antihipertansif etkisi, diüretikler, beta-blokerler, alfa-blokerler ve diğer kan basıncını düşüren maddeler ile artabilir.

Ayrıca, kombine ürünün bir veya diğer bileşenleri ile aşağıdaki etkileşimler gözlenmiştir:

Enalapril maleat

Bazı etkin maddeler veya terapötik sınıflar hiperkalemi gelişimine neden olabilir: potasyum tuzları, potasyum tutucu diüretikler, ADE inhibitörleri, anjiyotensin II inhibitörleri, non-steroidal antienflamatuvar ilaçlar, heparinler (düşük molekül ağırlıklı veya fraksiyonlarına ayrılmamış), siklosporin, takrolimus ve trimetoprim.

Hiperkalemi oluşumu ilgili risk faktörlerinin varlığına bağlı olabilir.

Bu risk yukarıda bildirilen tıbbi ürünlerle kombine kullanımda artar.

Önerilmeyen kombinasyonlar

Potasyum tutucu diüretikler veya potasyum takviyeleri

ADE inhibitörleri diüretiklerce indüklenen potasyum kaybını azaltır. Potasyum tutucu diüretikler (spironolakton, triamteren veya amilorid), potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuzlar serum potasyumunda anlamlı artışlara neden olabilirler. Belirlenen hiperkalemi nedeniyle eş zamanlı kullanım endike ise, bu ilaçlar, dikkatle ve serum potasyumu sıklıkla izlenerek kullanılmalıdır (bölüm 4.4'e bakınız).

Lityum

Serum lityum konsantrasyonlarında geri dönüşlü artışlar ve toksik etkiler lityumun ADE inhibitörleri ile birlikte alınması sırasında bildirilmiştir. Tiyazid diüretikleri ile eş zamanlı uygulama serum lityum konsantrasyonlarını yükseltebilir ve böylece ADE inhibitörleri ile lityum toksisitesi riskini artırabilir. Bu nedenle, enalaprilin lityumla birlikte kullanımı önerilmez. Ancak bu kombinasyon gerekiyorsa, serum lityum seviyeleri dikkatli biçimde izlenmelidir (bölüm 4.4'e bakınız).

Estramustin

Anjiyonörotik ödem (anjiyoödem) gibi advers etkilerde artma riski (bölüm 4.4'e bakınız).

Kullanım için uyarı gerektiren kombinasyonlar

Antidiyabetikler

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

Diüretikler (tiyazidler veya lup diüretikleri)

Daha önce yüksek dozda diüretiklerle yapılan tedavi, enalapril uygulamasına başlandığında, hacim azalmasına ve hipotansiyon riskine neden olabilir (bölüm 4.4'e bakınız). Hipotansif etkiler diüretiğin kesilmesi, hacim azalmasının düzeltilmesi veya tuz verilmesi ile veya düşük dozda enalapril ile tedavinin başlatılmasıyla azaltılabilir.

Non-steroidal antienflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler)

NSAID'ler ile yapılan kronik tedavi ADE inhibitörünün antihipertansif etkisini azaltabilir. NSAID'ler ve ADE inhibitörleri serum potasyumundaki artışta aditif bir etki gösterir ve renal fonksiyonun kötüleşmesine neden olabilirler. Bu durum genellikle geri dönüşlüdür. Nadiren, özellikle yaşlılar veya dehidrate hastalar gibi bozulmuş böbrek fonksiyonlu hastalarda akut renal yetmezlik meydana gelebilir.

Baklofen

Antihipertansif etki artar. Kan basıncı izlenmeli ve gerekirse antihipertansif dozu ayarlanmalıdır.

Siklosporin

Siklosporin ADE inhibitörleri ile hiperkalemi riskini artırır.

Alkol

Alkol ADE inhibitörleri ile hipotansif etkiyi artırır.

Dikkat edilmesi gereken kombinasyonlar

Amifostin

Antihipertansif etkide artış.

Trisiklik antidepresanlar/nöroleptikler/anestetikler/narkotikler

Belli anestetik ajanlar, trisiklik antidepresanlar ve nöroleptiklerle ADE inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı kan basıncında daha fazla bir azalmaya neden olabilir (bölüm 4.4'e bakınız).

Kortikosteroidler, tetrakosaktid (sistemik) (Addison's hastalığında ikame olarak kullanılan hidrokortizon hariç)

Antihipertansif etkide azalma (kortikosteroide bağlı tuz/su tutulumu).

Diğer antihipertansifler

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

Allopurinol, sitostatik veya immunosupresif ilaçlar, sistemik kortikosteroidler veya prokainamid

ADE inhibitörleri ile eş zamanlı uygulama lökopeni riskini artırabilir.

Antiasitler

Antiasitler ADE inhibitörlerinin biyoyararlanımını azaltabilir.

Sempatomimetikler

Sempatomimetikler ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltabilir.

Presör aminlere (adrenalin) karşı azalmış bir yanıt olası olmakla birlikte, bu durum kullanımlarını engellemez.

Asetilsalisilik asit ve trombolitikler

Enalapril problemsiz bir şekilde asetilsalisilik asit ve trombolitiklerle eş zamanlı olarak (kardiyovasküler profilaksi için uygun dozlarda) alınabilir.

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.

Lerkanidipin

Kontrendike kombinasyonlar

CYP3A4 inhibitörleri

Lerkanidipin CYP3A4 ile metabolize edildiği için, eş zamanlı alınan inhibitörler ve CYP3A4 indükleyicileri lerkanidipin metabolizması ve atılımı ile etkileşebilir.

Lerkanidipin ve CYP3A4'ün güçlü inhibitörlerinin (ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, eritromisin, trolandomisin) kombinasyonu kontrendikedir (bölüm 4.3'e bakınız).

Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazolle yapılan bir etkileşim çalışması lerkanidipinin plazma seviyelerinde belirgin bir artış olduğunu göstermiştir (ilaç konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alanda [AUC] 15 kat ve eutomer S-lerkanidipinin C_{maks} değerinde 8 kat artış).

Siklosporin

Siklosporin ve lerkanidipin birlikte kullanılmamalıdır (bölüm 4.3'e bakınız).

Eş zamanlı alımı takiben her iki ilacın plazma konsantrasyonlarında artış gözlenmiştir. Sağlıklı genç gönüllülerde yapılan bir çalışma, siklosporinin lerkanidipinin alımından 3 saat sonra uygulanması halinde, plazma lerkanidipin seviyelerinde değişiklik olmadığını göstermiştir, ancak siklosporinin AUC değeri %27 kadar yükselmiştir. Lerkanidipinin

siklosporinle birlikte alınması plazma lerkanidipin seviyelerinin 3 kat artmasına ve siklosporin AUC değerinin %21 yükselmesine neden olmuştur.

Greyfurt suyu

Lerkanidipin greyfurt suyu ile birlikte alınmamalıdır (bölüm 4.3'e bakınız).

Diğer dihidropiridinler için olduğu gibi, lerkanidipin metabolizması greyfurt suyu içilmesi ile inhibe edilebilir. Bu durum, lerkanidipinin sistemik mevcudiyetinde ve hipotansif etkide artışa neden olur.

Kullanım için önlem gerektiren kombinasyonlar

Alkol

Vazodilatör antihipertansiflerin etkisini artırabileceğinden, alkolden kaçınılmalıdır (bölüm 4.4'e bakınız).

CYP3A4 substratları

Lerkanidipinin terfenadin, astemizol, sınıf III antiaritmikler (amiodaron, kinidin) gibi diğer CYP3A4 substratları ile birlikte reçetelenmesinde dikkatli olunmalıdır.

CYP3A4 indükleyicileri

Lerkanidipinin antikonvülzanlar (fenitoin, karbamazepin) ve rifampisin gibi CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanımı kararı dikkatle değerlendirilmelidir. Çünkü lerkanidipinin antihipertansif etkisi azalabilir. Bu nedenle kan basıncı normalden daha sık şekilde gözlenmelidir.

Digoksin

β -metildigoksin ile kronik olarak tedavi edilen hastalarda 20 mg lerkanidipinin eş zamanlı alınması farmakokinetik etkileşim kanıtı göstermemiştir. 20 mg lerkanidipin alınmasından sonra digoksinle tedavi edilen sağlıklı gönüllüler, AUC veya renal klerenste anlamlı değişiklik göstermezken, digoksin C_{maks} değerinde %33 ortalama bir artış göstermiştir. Birlikte digoksin kullanan hastalar digoksin toksisitesinin klinik belirtileri açısından yakından izlenmelidir.

Dikkat edilmesi gereken kombinasyonlar

Midazolam

Yaşlı gönüllülerde 20 mg oral midazolam eşzamanlı alınması lerkanidipin absorpsiyonunu yaklaşık %40 arttırmış ve absorpsiyon hızını düşürmüştür (t_{maks} 1.75 saatten 3 saate gecikmiştir). Midazolam konsantrasyonlarında değişiklik olmamıştır.

Metoprolol

Lerkanidipin, genellikle karaciğer tarafından elimine edilen bir β -bloker olan metoprolol ile birlikte alındığında, lerkanidipinin biyoyararlanımı %50 düşmüş ancak metoprololün biyoyararlanımı değişmemiştir. Bu etki β -blokerlerin neden olduğu hepatik kan akışındaki azalmaya bağlı olabilir ve bu sınıfta yer alan diğer ilaçlar ile de meydana gelebilir. Bununla birlikte lerkanidipin, β -adrenerjik reseptör blokerleri ile birlikte güvenle kullanılabilir.

Simetidin

Günde 800 mg simetidin'in eş zamanlı alınması lerkanidipinin plazma seviyelerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmaz, ancak daha yüksek dozlarda dikkatli olmak gereklidir. Çünkü lerkanidipinin biyoyararlanımı, dolayısıyla hipotansif etkisi artabilir.

Fluoksetin

Bir CYP2D6 ve CYP3A4 inhibitörü olan fluoksetinle, 65 ± 7 yaşlarındaki (ortalama \pm standart sapma) sağlıklı gönüllülerde yürütülen bir etkileşme çalışması, lerkanidipinin farmakokinetiğiyle ilgili olarak klinik anlamı olan değişiklik göstermemiştir.

Simvastatin

20 mg lerkanidipin, 40 mg simvastatin ile birlikte tekrarlanan şekilde alındığında, simvastatinin AUC değeri %56 ve başlıca aktif metaboliti β -hidroksiasit %28 artmış, lerkanidipinin AUC değeri ise anlamlı olarak değişmemiştir. Bu değişikliklerin klinik olarak önemli olmadığı düşünülmektedir. Lerkanidipin sabah ve simvastatin akşam alınırsa hiç bir etkileşim beklenmez.

Varfarin

Aç bırakılmış sağlıklı gönüllülere 20 mg lerkanidipinin birlikte verilmesi varfarinin farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

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 ZANITEK kullanılmamalıdır.

Gebelik

Enalapril için

Gebeliğin ilk trimesterinde ADE inhibitörlerinin (enalapril) kullanımı önerilmez (bölüm 4.4'e bakınız). ADE inhibitörlerinin gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde kullanımı kontrendikedir (bölüm 4.3 ve 4.4'e bakınız).

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 feto-toksisitesine (renal fonksiyonda azalma, oligohidramniyoz, kafatası kemikleşmesinde gecikme) ve neonatal

toksositeye (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) yol açtığı bilinmektedir (bölüm 5.3'e bakınız). Gebeliğin ikinci trimesterinden sonra ADE inhibitörleri kullanılırsa, böbrek fonksiyonunun ve kafatasının ultrasonla kontrolü önerilir. Anneleri ADE inhibitörü alan bebekler hipotansiyon açısından yakından izlenmelidir (bölüm 4.3 ve 4.4'e bakınız). Enalapril plasentayı geçer, ancak klinikte kullanılan miktarlarda peritoneal diyalizle neonatal sirkülasyondan başarılı bir şekilde uzaklaştırılmıştır. Teorik olarak, değişim transfüzyonu ile de uzaklaştırılabilir.

Lerkanidipin için

Lerkanidipinle yapılan hayvan çalışmaları teratojenik etki göstermemiştir. Ancak bu diğer dihidropiridin bileşikleriyle gözlenmiştir.

Lerkanidipin kullanmış gebeliklerle ilgili klinik veri mevcut değildir. Bu nedenle, gebelerde veya gebe kalmayı planlayan kadınlarda kullanımı önerilmez.

Lerkanidipin ve enalaprilin birlikte kullanımı için

Enalapril dahil olmak üzere ADE inhibitörlerinin gebelik ve fetus üzerinde zararlı farmakolojik etkileri gösterilmiştir.

ZANITEK gebeliğin ilk trimesterinde önerilmez ve gebeliğin ikinci trimesterinden itibaren kontrendikedir. Bu nedenle ZANITEK gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Enalapril ve enalaprilat anne sütünde bulunur. Lerkanidipinin anne sütüne geçişi bilinmemektedir. Laktasyon süresince ZANITEK kullanımı önerilmez.

Üreme yeteneği/Fertilite

Kanal blokerleri ile tedavi gören bazı hastalarda, spermatozoa başında, döllemede bozulmaya yol açabilen geri dönüşlü biyokimyasal değişiklikler bildirilmiştir. Tekrarlanan *in vitro* fertilizasyonun başarısız olduğu ve başka bir açıklamanın bulunamadığı durumlarda, kalsiyum kanal blokerlerinin neden olma olasılığı düşünülmelidir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ZANITEK ve bileşenleri hakkında mevcut klinik deneyimler, araç veya makine kullanma yeteneğinde bozulmanın beklenmediğini düşündürür. Ancak, dikkatli olunması önerilir, çünkü baş dönmesi, asteni, yorgunluk ve seyrek durumlarda uyku hali ortaya çıkabilir (bölüm 4.8'e bakınız).

4.8 İstenmeyen etkiler

Kombine ürünün istenmeyen etkileri, bileşenlerden herhangi birinin tek başına verilmesi durumunda gözlenenlerle benzerdir.

329 hastayı kapsayan ve ZANITEK 10mg/10mg kullanılarak yapılan kontrollü klinik çalışmalarda bildirilen istenmeyen etkiler izleyen tabloda bildirilmiştir.

MedDRA sistem organ sınıfı ve sıklık tanımları şu şekildedir: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın

($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (mevcut verilerden hareketle tahmin edilemeyen).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık*

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi

Yaygın olmayan: Baş ağrısı

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Pozisyona bağlı baş dönmesini de kapsayan baş dönmesi

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Palpitasyonlar, taşikardi*

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipotansiyon*, dolaşım kollapsı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük

Yaygın olmayan: Kuru boğaz*

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Üst abdominal ağrı*, mide bulantısı*

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Dermatit*, eritem*, dudakta ödem*, ürtiker*

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Artralji*

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Poliüri*, pollaküri*

Üreme sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Erektile disfonksiyon*

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Yorgunluk, asteni*

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Hemoglobinde azalma*

Not: * yalnızca 1 hastada

Ayrı ayrı bileşenler için ek bilgiler:

Tek başına enalapril

Enalapril için bildirilen advers ilaç etkileri arasında:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Anemi (aplastik ve hemolitik formlar dahil)

Seyrek: Nötropeni, trombositopeni, agranülositoz, kemik iliği yetmezliği, pansitopeni, lenfadenopati.

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Yaygın: Aşırı duyarlılık, anjiyoödem (yüz, ekstremiteler, dudaklar, dil, glotis ve/veya larinkste anjiyonörotik ödem) (bölüm 4.4'e bakınız).

Seyrek: Otoimmün bozukluk

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın olmayan: Hipoglisemi (bölüm 4.4'e bakınız), anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın: Depresyon

Yaygın olmayan: Konfüzyonel durum, uyku hali, uykusuzluk, sinirlilik

Seyrek: Anormal rüyalar, uyku bozuklukları

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok yaygın: Sersemlik

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Parestezi

Göz hastalıkları:

Çok yaygın: Görüşte bulanıklık

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın: Muhtemelen yüksek risk taşıyan hastalarda aşırı hipotansiyona ikincil miyokard enfarktüsü (bölüm 4.4'e bakınız), aritmi, anjina pektoris, taşikardi

Yaygın olmayan: Palpitasyonlar

Vasküler hastalıklar:

Yaygın: Hipotansiyon, senkop, muhtemelen yüksek risk taşıyan hastalarda aşırı hipotansiyona ikincil serebrovasküler olay (bölüm 4.4'e bakınız)

Yaygın olmayan: Sıcak basması, ortostatik hipotansiyon

Seyrek: Raynaud fenomeni

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Çok yaygın: Öksürük

Yaygın: Dispne

Yaygın olmayan: Rinore, faringolaringeal ağrı ve disfoni, bronkospazm/astım

Seyrek: Akciğer infiltrasyonu, rinit, alveolit alerjik/eozinofilik pnömoni

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın: Mide bulantısı

Yaygın: Diyare, abdominal ağrı, disguzi

Yaygın olmayan: İleus, pankreatit, kusma, dispepsi, konstipasyon, midede rahatsızlık, ağız kuruluğu, peptik ülser

Seyrek: Stomatit, aftöz stomatit, glossit

Çok seyrek: İntestinal anjiyoödem

Hepato-biliyer hastalıklar:

Seyrek: Hepatik yetmezlik, kolestatik hepatit veya hepatik nekroz, kolestaz (sarılık dahil)

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Döküntü

Yaygın olmayan: Hiperhidroz, prurit, ürtiker, saç dökülmesi

Seyrek: Multiform eritem, Stevens-Johnson sendromu, eksfoliyatif dermatit, toksik epidermal nekroliz, pemfigus

Aşağıdaki semptomların bazılarını ya da tümünü kapsayabilen bir semptom kompleksi bildirilmiştir: ateş, serozit, vaskulit, miyalji/miyozit, artralji/artrit, pozitif antinükleer antikolar (ANA), eritrosit sedimentasyon oranında (ESR) yükselme, eozinofili ve lökositoz. Döküntü, ışığa hassasiyet veya diğer dermatolojik belirtiler oluşabilir.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın olmayan: Kas spazmları

Böbrek ve idrar hastalıkları:

Yaygın olmayan: Renal bozukluk, renal yetmezlik, proteinüri

Seyrek: Oligüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Yaygın olmayan: Erektile disfonksiyon

Seyrek: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Çok yaygın: Asteni

Yaygın: Yorgunluk, göğüs ağrısı

Yaygın olmayan: Halsizlik

Araştırmalar:

Yaygın: Kan potasyum düzeyinde artış, kan keatininde artış

Yaygın olmayan: Kan üre düzeyinde artış, kan sodyum düzeyinde azalma

Seyrek: Hemoglobinin azalması, hematokritin azalması, hepatik enzim artışı, kan bilirubini artışı.

Tek başına lerkanidipin

Advers etkiler, tedavi gören hastaların yaklaşık %1.8'inde meydana gelmiştir.

Kontrollü klinik çalışmalarda, her biri hastaların %1'inden daha azında bildirilen en yaygın advers ilaç etkileri, baş ağrısı, sersemlik, periferal ödem, taşikardi, palpasyonlar ve sıcak basmasıdır.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Hipersensitivite

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Somnolens

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, sersemlik

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Taşikardi, palpasyonlar

Seyrek: Anjina pektoris

Vasküler hastalıklar:

Yaygın olmayan: Sıcak basması

Çok seyrek: Senkop

Gastrointestinal hastalıklar:

Seyrek: Mide bulantısı, dispepsi, diyare, abdominal ağrı, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Seyrek: Döküntü

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Seyrek: Miyalji

Böbrek ve idrar hastalıkları:

Seyrek: Poliüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın olmayan: Periferal ödem

Seyrek: Asteni, yorgunluk

Pazarlama sonrası deneyimlerdeki spontan raporlardan, aşağıdaki advers etkiler çok seyrek (<1/10000) olarak bildirilmiştir: gingival hipertrofi, hepatik transaminazların serum seviyelerinde geri dönebilen artışlar, hipotansiyon, sık idrara çıkma ve göğüs ağrısı.

Bazı dihidropiridinler, seyrek olarak, prekordiyal lokalize ağrı veya anjina pektorisine neden olabilir. Çok seyrek olarak, daha önce anjina pektorisine olan hastalar bu atakları daha sık, daha uzun süreli veya daha şiddetli geçirebilir. İzole miyokard enfarktüsü vakaları ortaya çıkabilir. Lerkanidipinin kan şekeri veya serum lipid değerleri üzerinde herhangi bir advers etkisi bilinmemektedir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Şimdiye kadar, ZANITEK için doz aşımı vakası bildirilmemiştir.

Doz aşımının en olası semptomları şiddetli hipotansiyon, bradikardi, refleks taşikardi, şok, stupor, elektrolit düzensizlikleri ve böbrek yetmezliğidir.

Tedavi, esas olarak toksik maddenin uzaklaştırılmasına ve stabil kardiyovasküler koşulların sağlanmasına dayanır. Oral olarak alınmasından sonra, intestinal yıkama ile birlikte uygulanan bol gastrik lavaj endikedir.

Enalapril doz aşımı ile ilgili deneyimler

İnsanlarda doz aşımı ile ilgili olarak sınırlı veri mevcuttur.

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, palpasyonlar, bradikardi, sersemlik, anksiyete ve öksürük bulunur. Terapötik dozlardan sonra gözlenen 100 ve 200 kat daha yüksek serum enalaprilat seviyeleri sırasıyla 300 mg ve 440 mg enalaprilin alınmasından sonra bildirilmiştir.

Doz aşımının önerilen tedavisi serum fizyolojik çözeltisinin intravenöz infüzyonudur. Hipotansiyon gözlenirse, 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 (bölüm 4.4'e bakınız). Tedaviye dirençli bradikardi için kalp pili tedavisi endikedir. Hayati belirtiler, serum elektrolitleri ve kreatinin sürekli olarak izlenmelidir.

Lerkanidipinin doz aşımı ile ilgili deneyimler

Diğer dihidropiridinlerle olduğu gibi, doz aşımının aşırı periferik vazodilatasyona neden olarak belirgin hipotansiyon ve refleks taşikardiye yol açması beklenebilir.

Pazarlama sonrası deneyimlerde, üç doz aşımı vakası bildirilmiştir (sırasıyla 150 mg, 280 mg ve 800 mg lerkanidipin intihar girişimi için alınmıştır). İlk hastada uyuklama gelişmiştir. İkinci hasta şiddetli miyokard iskemisi ve hafif böbrek yetmezliği ile kardiyojenik şok geliştirmiştir. Üçüncü hastada kusma ve hipotansiyon görülmüştür. Tüm hastalar sekel olmadan düzelmiştir.

Yukarıda anlatılan durumlarda, tedavi sırasıyla şunları kapsamıştır: gastrik lavaj; yüksek doz katekolaminler, furosemid, dijitalis ve parenteral plazma arttırıcılar; aktif kömür, laksatifler ve intravenöz dopamin.

Şiddetli hipotansiyon, bradikardi ve bilinçsizlik durumunda, bradikardiye karşı intravenöz atropinle birlikte kardiyovasküler destek yardımcı olabilir.

Lerkanidipinin uzamış farmakolojik etkisi dikkate alındığında, aşırı doz alan hastaların kardiyovasküler durumları en az 24 saat izlenmelidir. Diyaliz uygulamasının yararı hakkında bilgi bulunmamaktadır. İlaç çok lipofilik olduğundan, plazma seviyelerinin risk fazının süresini göstermesi pek olası değildir. Diyaliz etkili olmayabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: ADE inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokerleri: enalapril ve lerkanidipin.

ATC kodu: C09BB02

ZANITEK 10mg/10mg bir ADE inhibitörü (enalapril 10 mg) ve bir kalsiyum kanal blokeri (lerkanidipin 10 mg) sabit kombinasyonudur.

Lerkanidipin 10 mg'a yanıt vermeyen (Tedaviye rağmen oturur durumdaki Diyastolik Kan Basıncı [DKB] 95-114 ve Sistolik Kan Basıncı [SKB] 140-189 mmHg üzerinde seyretmesi olarak tanımlanır) 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 mm Hg şeklinde sürmüştü, 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.

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 geribeslemesinin ortadan kalkmasına bağlı) ve azalmış 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 anlaşılmalı 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 yatma pozisyonundaki ve hem de ayaktaki kan basıncını düşürür.

Semptomatik postural hipotansiyon seyrekdir. 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 periferik arteriyel 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 proteinde düşüş görülmüştür.

Lerkanidipin, dihidropiridin grubu bir kalsiyum kanal blokeridir ve kalsiyumun kalp kası ve düz kaslara membranlar arası geçişini inhibe eder. Antihipertansif etkinin mekanizması, vasküler düz kasta doğrudan gevşetici etkiye ve böylece total periferik direnci düşürmesine

bağlıdır. 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-dihidropiridinlerle olduğu gibi, lerkanidipinin antihipertansif etkisi başlıca (S)-enantiyomerine bağlıdır.

5.2 Farmakokinetik 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 3-4 saat sonra oluşur. Enalaprilat konsantrasyonlarını takiben enalaprilin birikmesi için etkili yarı ömre tedavinin 4. gününden sonra ulaşılmıştır.

Terapötik konsantrasyon aralığının üstünde, enalaprilin 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 AUC'si günde bir kez 5 mg dozda aldıktan sonra, normal böbrek fonksiyonu olan hastalardakine göre yaklaşık iki kat daha yüksektir. Şiddetli böbrek yetmezliğinde (kreatinin klerensi \leq 30 mL/dk) AUC 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 (bölüm 4.2'e bakınız).

Enalaprilat genel dolaşımdan hemodiyalizle uzaklaştırılabilir. Diyaliz klerensi 62 mL/dk'dır.

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: doruk plazma konsantrasyonuna kadar geçen süre aynıdır ve doruk plazma konsantrasyonu ve AUC, (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 hastalar ilacın daha yüksek konsantrasyonlarını göstermiştir (yaklaşık %70).

Karaciğer yetmezliği

Orta-şiddetli derecede 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 prelinik 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 arterioz 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

Sıçanlar ve köpeklerdeki uzun süreli çalışmalarda gözlenen ilgili etkiler, ağırlıklı olarak, yüksek dozdaki kalsiyum kanal blokerlerinin bilinen etkileriyle doğrudan veya dolaylı olarak bağlantılı olup, aşırı farmakodinamik aktivitenin yansımasıdır.

Lerkanidipin, genotoksisite veya karsinojenik tehlike belirtisi göstermemiştir.

Lerkanidipinle yapılan tedavinin sıçanlarda fertilité 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

Laktoz monohidrat
Mikrokristalin selüloz
Sodyum nişasta glikolat
Povidon
Sodyum hidrojen karbonat
Magnezyum stearat
Hipromelloz
Titanyum dioksit (E171)
Talk
Makrogol 6000

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 ve 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 : Recofarma İlaç ve Hammaddeleri San. ve Tic. Ltd.

Adresi : Doğan Araslı Cad. No: 219 Kat:2 Oda:219 34510 Esenyurt / İSTANBUL

Tel : 0212 620 28 50

Fax : 0212 596 20 65

8. RUHSAT NUMARASI

232/26

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

26.05.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ