

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Enalapril/Lercanidipine Krka 10 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg enalapriilimaleaattia (vastaa 7,64 mg:aa enalapriilia) ja 10 mg lercanidipiinihydrokloridia (vastaa 9,44 mg:aa lercanidipiinia).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 317 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia, pyöreitä, hieman kaksoiskuperia, viistoreunaisia tabletteja, joiden halkaisija on 10 mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalinen verenpainetaudin hoito tapauksissa, jolloin verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan pelkällä 10 mg:n lercanidipiiniannoksella.

Kiinteää Enalapril/Lercanidipine Krka 10 mg/10 mg -yhdistelmää ei tule käyttää verenpainetaudin hoidon aloitukseen.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Jos potilaan verenpainetta ei saada riittävän hyvin hallintaan pelkällä 10 mg:n lercanidipiiniannoksella, hänen lercanidipiiniannoksensa voidaan suurentaa 20 mg:aan tai pelkkä lercanidipiinihoito voidaan korvata Enalapril/Lercanidipine Krka 10 mg/10 mg -yhdistelmähoidolla.

Yksilöllistä vaikuttavien aineiden annostitrausta voidaan suositella. Suoraa siirtymistä monoterapiasta yhdistelmähoitoon voidaan harkita, jos se on kliinisesti tarkoituksenmukaista.

Suosittelun annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa vähintään 15 minuuttia ennen ateriaa.

#### *Iäkkäät potilaat*

Annos riippuu potilaan munuaisten toiminnasta (ks. ”Käyttö munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä”).

#### *Pediatriset potilaat*

Ei ole asianmukaista käyttää Enalapril/Lercanidipine Krka -valmistetta pediatristen potilaiden verenpainetaudin hoidossa.

#### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

Enalapril/Lercanidipine Krka -valmisteen käyttö on vasta-aiheista, jos potilas sairastaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai jos potilas saa hemodialyysihoidoa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Erityinen varovaisuus on tarpeen, kun lievää tai kohtalaista (kreatiniinipuhdistuma: 30-60 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoa aloitetaan.

#### *Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

Enalapril/Lercanidipine Krka -valmisteen käyttö on vasta-aiheista, jos potilas sairastaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa. Erityinen varovaisuus on tarpeen, kun lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoa aloitetaan.

#### Antotapa

Varotoimet, joita tulee noudattaa ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai annostelua:

- Tabletti tulisi mieluiten ottaa aamulla vähintään 15 minuuttia ennen aamiaista.
- Tätä valmistetta ei saa ottaa greippimehun kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Enalapril/Lercanidipine Krka -valmistetta ei saa käyttää seuraavissa tapauksissa:

- Yliherkkyys ACE:n estäjille tai dihydropyridiiniiryhmän kalsiuminestäjille tai jollekin muulle tämän lääkevalmisteen aineosalle
- Aiemmin sairastettu ACE:n estäjähoitoon liittynyt angioedeema
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Vasemman kammion ulosvirtauseste, mukaan lukien aorttastenoosi
- Hoitamaton kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
- Epästabiili angina pectoris
- Sydäninfarkti kuukauden sisällä
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), mukaan lukien hemodialyysihoidoa saavat potilaat
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Samanaikainen seuraavien aineiden käyttö:
  - voimakkaat CYP3A4:n estäjät (ks. kohta 4.5)
  - siklosporiini (ks. kohta 4.5)
  - greippimehu (ks. kohta 4.5)
- Enalapril/Lercanidipine Krka -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Samanaikainen käyttö sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa. Enalapril/Lercanidipine Krka -hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Symptomaattinen hypotensio

Symptomaattinen hypotensio on harvinaista komplisoitumatonta hypertensiota potevilla. Enalapriilia käyttäville hypertensiopotilaille tulee symptomaattista hypotensiota todennäköisemmin silloin, kun

potilaalla on ollut volyymivaje esim. diureettihoidon, suolarajoituksen, dialyysin, ripulin tai oksentelua takia (ks. kohta 4.5). Symptomaattista hypotensiota on havaittu sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla riippumatta siitä, onko potilaalla myös munuaisten vajaatoimintaa. Symptomaattista hypotensiota ilmenee todennäköisemmin potilailla, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta, johon liittyysuurien loop-diureettiannoksien käyttö, hyponatremia tai munuaisten vajaatoiminta. Näiden potilaiden hoito tulee aloittaa lääkärin valvonnassa ja potilaiden tilaa tulee seurata tarkasti aina kun enalapriili- ja/tai diureettiannosta muutetaan. Samat toimenpiteet ovat mahdollisesti tarpeen, jos potilaalla on iskeeminen sydänsairaus tai aivoverisuonisairaus, jolloin liiallinen verenpaineen aleneminen saattaa aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen.

Jos hypotensiota ilmenee, potilas tulee asettaa makuuasentoon ja hänelle tulee tarvittaessa antaa tavallista keittosuolaliuosta laskimoinfuusiona. Ohimenevä hypotensiivinen vaste ei ole hoidon jatkamisen vasta-aihe; hoitoa voidaan tavallisesti jatkaa ongelmitta sen jälkeen kun verenpaine on kohonnut volyymin lisäämisen jälkeen

Joidenkin sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden, joiden verenpaine on normaali tai alhainen, verenpaine voi alentua edelleen enalapriilihoidon aikana. Tämä vaikutus on odotettu eikä sen takia tavallisesti tarvitse lopettaa hoitoa. Jos hypotensio muuttuu symptomaattiseksi, annoksen pienentäminen ja/tai diureetti- ja/tai enalapriilihoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen.

#### Renini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

#### Primaarinen aldosteronismi

Potilailla, joilla on primaarinen hyperaldosteronismi, ei yleensä saavuteta hoitovastetta reniiniangiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi tämän valmisteen käyttöä ei suositella.

#### Sairas sinus -oireyhtymä

Erityistä varovaisuutta suositellaan annettaessa lerkanidipiinia potilaille, joilla on sairaas sinus -oireyhtymä (ilman tahdistinta).

#### Vasemman kammion vajaatoiminta ja iskeeminen sydänsairaus

Vaikka kontrolloiduissa hemodynaamikatutkimuksissa ei todettu kammiotoiminnan heikentymistä, varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa kalsiumkanavan salpaajilla potilaita, joilla on vasemman kammion toimintahäiriö. On esitetty, että jos potilaalla on iskeeminen sydänsairaus, kardiovaskulaarinen riski suurenee, kun heitä hoidetaan lyhytvaikutteisilla dihydropyridiineillä. Vaikka lerkanidipiini on pitkävaikutteinen, varovaisuus on suositeltavaa hoidettaessa näitä potilaita.

Harvinaisissa tapauksissa jotkut dihydropyridiinit saattavat aiheuttaa kipua sydänalassa tai angina pectorista. Hyvin harvoin angina pectorista sairastaville potilaille saattaa tulla kohtauksia useammin tai kohtaukset saattavat olla pitkäkestoisia tai vaikeampia. Yksittäisiä sydäninfarkteja saattaa esiintyä (ks. kohta 4.8).

### Käyttö munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä

Erityistä varovaisuutta vaaditaan aloitettaessa enalapriilihoitoa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Rutiiniomainen seerumin kalium- ja kreatiniinipitoisuksienseuranta on osa näiden potilaiden normaalia hoitoa.

Enalapriilin käytön yhteydessä on raportoitu ilmenneen munuaisten vajaatoimintaa, erityisesti potilaille, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta tai perussairautena munuaissairaus, mukaan lukien munuaisvaltimon ahtauma. Jos enalapriilihoidon aikana ilmenevä munuaisten vajaatoiminta diagnosoidaan nopeasti ja hoidetaan asianmukaisesti, se on tavallisesti korjaantuvaa.

Joillakin hypertensiivisillä potilailla, joilla ei ole aiempaa munuaissairautta, enalapriilin ja diureetin samanaikainen käyttö on suurentanut veren urea- ja kreatiniinipitoisuutta. Enalapriiliannoksen pienentäminen ja/tai diureettihoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen. Näissä tapauksissa tulee ottaa huomioon taustalla olevan munuaisvaltimon ahtauman mahdollisuus (ks. kohta 4.4, *Renovaskulaarinen hypertensio*).

### Renovaskulaarinen hypertensio

ACE:n estäjät saattavat suurentaa hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riskiä potilailla, joilla on molemmipuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma. Munuaisten toiminta saattaa heiketä ilman, että seerumin kreatiniinipitoisuudessa havaitaan merkittävää muutosta. Näiden potilaiden hoito tulee aloittaa lääkärin huolellisessa valvonnassa pienillä annoksilla. Annos tulee titrata huolellisesti ja munuaisten toimintaa tulee seurata.

### Munuaisensiirto

Lerkanidipiinin tai enalapriilin käytöstä sellaisten potilaiden hoitoon, joille on äskettäin tehty munuaisensiirto, ei ole kokemuksia. Tämän vuoksi näille potilaille ei suositella Enalapril/Lercanidipine Krka -hoitoa.

### Maksan vajaatoiminta

Lerkanidipiinin verenpainetta alentava vaikutus saattaa voimistua, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta.

ACE:n estäjähoitoon on harvoin liittynyt oireyhtymä, joka alkaa keltaisuudella tai maksatulehduksella ja etenee äkilliseen maksanekroosiin ja johtaa (joskus) kuolemaan. Tämän oireyhtymän mekanismia ei tunneta. Jos ACE:n estäjähoitoa saavalla potilaalla esiintyy keltaisuutta tai huomattavaa maksaentsyymien nousua, tulee ACE:n estäjähoito keskeyttää ja aloittaa asianmukainen seuranta.

### Neutropenia/agranulosytoosi

ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla on raportoitu neutropeniaa/agranulosytoosia, trombositopeniaa ja anemiaa. Neutropeniaa esiintyy kuitenkin harvoin sellaisilla potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti ja joilla ei ole muita komplisoivia tekijöitä. Enalapriilia tulee antaa erityistä varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on verisuonten kollageenisairaus tai jotka saavat samanaikaisesti immunosuppressiivista hoitoa tai allopurinoli- tai prokaiiniamidihoitoa, tai joilla on kaikkia näitä riskitekijöitä, erityisesti, jos potilaan munuaisten toiminta on ennestään heikentynyt. Osalle näistä potilaista kehittyi vakavia infektioita, joihin intensiivinen antibioottihoito ei joissakin tapauksissa tehonnut. Jos enalapriilia annetaan tällaisille potilaille, tulee heidän valkosoluarvoja seurata määrääjoin ja kehottaa heitä ilmoittamaan kaikista infektioiden merkeistä.

### Yliherkkyys / angioneuroottinen edeema

Kasvojen, raajojen, huulten, kielen, äänielimen ja/tai kurkunpään angioedeemaa on todettu ACE:n estäjiä, kuten enalapriilia, saavilla potilailla. Angioedeemaa saattaa ilmetä milloin tahansa hoidon aikana. Tällaisissa tapauksissa enalapriilihoito on heti lopetettava ja potilasta on tarkkailtava asianmukaisesti, jotta varmistetaan oireiden täydellisestä häviämisestä ennen potilaan kotiuttamista. Sellaisissakin tapauksissa, joissa turvotus rajoittuu ainoastaan kieleen eikä hengitysvaikeuksia ole, voi potilas olla pidempiaikaisen tarkkailun tarpeessa, sillä antihistamiini- ja kortikosteroidilääkitykset eivät välttämättä yksinään riitä tilanteen hoitoon.

Sellaisen angioedeeman, johon on liittynyt kurkunpään tai kielen turvotusta, on hyvin harvoissa tapauksissa raportoitu johtaneen kuolemaan. Jos potilaalla esiintyy kielen, äänielimen tai kurkunpään turvotusta, hänellä tulee myös todennäköisesti ilmenemään hengitysteiden tukkeutumista (etenkin, jos hänelle on aiemmin tehty hengitysteihin liittynyt leikkaus). Hengitysteiden tukkeutumisen mahdollisesti aiheuttavassa kielen, äänielimen tai kurkunpään angioedeemassa tulee heti aloittaa asianmukainen hoito, esim. adrenaliiniliuoksen (1 mg/ml, 0,3 - 0,5 ml) antaminen ihon alle ja/tai hengitysteiden pitäminen avoimena.

Mustaihaisilla potilailla on raportoitu ilmenneen angioedeemaa ACE:n estäjien käytön yhteydessä useammin kuin ei-mustaihaisilla potilailla.

Jos potilaalla on aiemmin ollut angioedeemaa, joka ei ole aiheutunut ACE:n estäjästä, hänellä saattaa olla suurempi riski angioedeeman kehittymiselle, kun häntä hoidetaan ACE:n estäjällä (ks. kohta 4.3).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen angioedeeman riskin vuoksi. Hoitoa sakubitriliia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteellä ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen Enalapril/Lercanidipine Krka -annoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia. Enalapril/Lercanidipine Krka -hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen annoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin kanssa saattaa lisätä angioedeeman (esim. hengitysteiden tai kielen turpoaminen, johon saattaa liittyä hengityksen heikentymistä) riskiä (ks. kohta 4.5). Jos potilas käyttää jo ennestään jotakin ACE:n estäjää, rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin käytön aloittamisessa pitää olla varovainen.

#### Anafylaktoidiset reaktiot pistäismyrkyjä vastaan annettavan siedätys-hoidon aikana

Samanaikaisen ACE:n estäjähoidon ja pistäismyrkyjä vastaan annettavan Hymenoptera-siedätys-hoidon yhteydessä on harvoin todettu henkeä uhkaavia anafylaktisia reaktioita. Reaktiot on voitu välttää pitämällä tauko ACE:n estäjähoidossa ennen siedätys-hoitoa.

#### Anafylaktoidiset reaktiot LDL-afereesin aikana

Henkeä uhkaavia anafylaktoidireaktioita on esiintynyt harvoin, kun ACE:n estäjää on käytetty samanaikaisesti dekstraanisulfaattilla toteutetun LDL-afereesin kanssa. Nämä reaktiot voidaan välttää keskeyttämällä ACE:n estäjähoitoa ennen kutakin afereesia.

#### Hypoglykemia

Suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä tai insuliinia käyttävien diabeetikkojen aloittaessa ACE:n estäjähoidon heitä on kehoitettava seuraamaan verensokeripitoisuutta hypoglykemian varalta etenkin ensimmäisen yhdistelmähoitokuukauden aikana (ks. kohta 4.5).

#### Yskä

Yskää on raportoitu ACE:n estäjien käytön yhteydessä. Yskään ei tavallisesti liity limanmuodostusta, se on sitkeää ja se rauhoittuu hoidon lopettamisen jälkeen. ACE:n estäjän aiheuttama yskä tulee myös ottaa huomioon yskän erotusdiagnoosissa.

#### Leikkaus/anestesia

Jos potilaalle tehdään suuri leikkaus tai hänet nukutetaan aineilla, jotka alentavat verenpainetta, enalapriili estää kompensatorisen reniinierytyksen aiheuttamaa angiotensiini II:n muodostumista. Jos tämän mekanismin seurauksena tulee hypotensiota, se voidaan korjata volyymillisillä.

#### Hyperkalemia

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, koska ne estävät aldosteronin vapautumista. Jos potilaan munuaisten toiminta on normaali, tällainen vaikutus ei tavallisesti ole merkittävä. Hyperkalemian

riskitekijöitä ovat munuaisten vajaatoiminta, heikentynyt munuaisten toiminta, ikä (> 70-vuotiaat), diabetes mellitus, muut samanaikaiset sairaustilat (erityisesti dehydraatio, akuutti sydämen vajaatoiminta, metabolinen asidoosi, samanaikainen kaliumia säästävien diureettien (esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisän tai kaliumia sisältävien suolavalmisteiden käyttö sekä muiden seerumin kaliumpitoisuuden suurenemisen riskiä lisäävien lääkkeiden (esim. hepariini, trimetopriimi tai kotrimoksatsoli, joka tunnetaan myös nimellä trimetopriimi/sulfametoksatsoli) ja etenkin aldosteronin estäjien tai angiotensiinireseptorin salpaajien käyttö. Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien tai kaliumia sisältävien suolavalmisteiden käyttö voi etenkin munuaisten vajaatoimintapotilailla johtaa merkittävään seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen. Hyperkalemia voi aiheuttaa vakavia, joskus jopa kuolemaan johtavia, rytmihäiriöitä. Jos potilas käyttää ACE:n estäjiä, kaliumia säästävien diureettien ja angiotensiinireseptorin salpaajien käytössä pitää olla varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toimintaa pitää seurata (ks. kohta 4.5).

#### Litium

Litiumin ja enalapriilin yhdistelmää ei yleensä suositella (ks. kohta 4.5).

#### CYP3A4-induktorit

CYP3A4-induktorit, kuten antikonvulsantit (esim. fenytoiini, karbamatsipiini) ja rifampisiini, saattavat pienentää seerumin lerkanidipiinipitoisuutta siten, että lääkkeen teho voi heikentyä odotetusta (ks. kohta 4.5).

#### Etniset erot

Kuten muidenkin ACE:n estäjien, enalapriilin verenpainetta alentava vaikutus on heikompi mustaihoisissa kuin ei-mustaihoisissa potilaissa, mahdollisesti sen vuoksi, että plasman reniinitasot ovat usein alempia mustaihoisilla hypertensiivisillä henkilöillä.

#### Raskaus

Enalapril/Lercanidipine Krka -valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

ACE:n estäjien, kuten enalapriilin, käyttöä ei tule aloittaa raskauden aikana. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6). Myöskään lerkanidipiinin käyttöä ei suositella raskauden aikana tai raskautta suunnitteleville naisille (ks. kohta 4.6).

#### Imetys

Enalapril/Lercanidipine Krka -valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana (ks. kohta 4.6).

#### Pediatriset potilaat

Tämän yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu lapsilla.

#### Alkoholi

Alkoholin käyttöä tulisi välttää, sillä alkoholi saattaa voimistaa verisuonia laajentavien verenpainelääkkeiden vaikutusta (ks. kohta 4.5).

#### Laktoosi

Enalapril/Lercanidipine Krka sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

#### Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Muut verenpainetta alentavat lääkkeet, kuten diureetit, beetasalpaajat, alfasalpaajat ja muut aineet, saattavat voimistaa Enalapril/Lercanidipine Krka -valmisteen verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Seuraavia yhteisvaikutuksia on lisäksi havaittu yhdistelmävalmisteen jommankumman vaikuttavan aineen kanssa.

##### ***Enalapriilimaleaatti***

##### Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmän) kaksoisesto

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy häiritsevien vaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys vain yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

##### Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet:

ACE:n estäjät vähentävät diureettien aikaansaamaa kaliumin vajausta. Vaikka seerumin kaliumpitoisuus pysyy tavallisesti normaalirajoissa, joillakin enalapriilihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä hyperkalemiaa. Kaliumia säästävät diureetit (esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolavalmisteet saattavat suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta huomattavasti. Hoidossa on oltava varovainen myös, jos Enalapril/Lercanidipine Krka -valmisteen kanssa samanaikaisesti käytetään muita lääkeaineita, jotka suurentavat seerumin kaliumpitoisuutta, kuten trimetopriimia ja kotrimoksatsolia (trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävä yhdistelmävalmiste), sillä trimetopriimilla tiedetään olevan amiloridin kaltainen kaliumia säästävä diureettivaikutus. Enalapril/Lercanidipine Krka -valmisteen ja edellä mainittujen lääkkeiden käyttöä yhdistelmänä ei sen vuoksi suositella. Jos niiden samanaikainen käyttö on tarpeen hypokalemian vuoksi, niitä tulee käyttää varoen ja seerumin kaliumpitoisuutta tulee seurata usein (ks. kohta 4.4).

##### Litium

Seerumin litiumpitoisuuden korjautuvaa suurenemista ja toksisia vaikutuksia on raportoitu, kun litiumia ja ACE:n estäjiä on käytetty samanaikaisesti. Tiatsididiureettien ja ACE:n estäjien samanaikainen käyttö saattaa suurentaa seerumin litiumpitoisuutta ja siten suurentaa litiumtoksisuuden riskiä. Enalapriilin samanaikaista käyttöä litiumin kanssa ei suositella, mutta jos tämän yhdistelmän käyttö on välttämätöntä, seerumin litiumtasoja tulee seurata tarkasti (ks. kohta 4.4).

##### Diabeteslääkkeet

Epidemiologisten tutkimusten perusteella ACE:n estäjien ja diabeteslääkkeiden (insuliini, suun kautta otettavat diabeteslääkkeet) yhteiskäyttö lisää verensokeria alentavaa vaikutusta, mihin liittyy hypoglykemian riski. Tällaisia tapauksia esiintyy todennäköisemmin yhteiskäytön muutaman ensimmäisen viikon aikana ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

##### Diureetit (tiatsidit tai loop-diureetit)

Aiempi suurten diureettiannosten käyttö saattaa aiheuttaa volyymivajeen ja hypotension riskin enalapriilihoitoa aloitettaessa (ks. kohta 4.4). Hypotensiivistä vaikutusta voidaan vähentää lopettamalla diureetin käyttö, korjaamalla volyymivaje tai antamalla suolaa tai aloittamalla enalapriilihoito pienellä annoksella.

##### Muut verenpainelääkkeet

Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa voimistaa enalapriilin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Samanaikainen nitroglyseriinin ja muiden nitraattien tai vasodilataattorien käyttö saattaa alentaa verenpainetta edelleen.

#### Tulehduskipulääkkeet mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasi 2:n (COX-2) estäjät

Tulehduskipulääkkeet, mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasi 2:n estäjät (COX-2:n estäjät), voivat heikentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden vaikutusta. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai ACE:n estäjien verenpainetta alentava vaikutus voi siten heikentyä tulehduskipulääkkeiden, myös selektiivisten COX-2:n estäjien, vaikutuksesta.

Tulehduskipulääkkeiden (COX-2:n estäjät mukaan lukien) ja angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai ACE:n estäjien samanaikaisella käytöllä on additiivinen vaikutus seerumin kaliumpitoisuuden nousuun, ja niiden yhteiskäyttö saattaa huonontaa munuaisten toimintaa. Nämä vaikutukset ovat tavallisesti palautuvia. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa saattaa esiintyä harvoin, erityisesti sellaisilla potilailla, joiden munuaisten toiminta on ennestään heikentynyt, kuten vanhuksilla ja nestevajauksesta kärsivillä potilailla (mukaan lukien diureettihoitoa saavat potilaat). Tätä yhdistelmää tulee siksi antaa varoen potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Potilaiden tulee olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta on harkittava yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana.

#### Alkoholi

Alkoholi voimistaa ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

#### Trisykliset masennuslääkkeet/neuroleptit/anestesia-aineet/nukutusaineet

Tiettyjen anestesia-aineiden, trisyklisten masennuslääkkeiden ja neuroleptien samanaikainen käyttö ACE:n estäjien kanssa saattaa alentaa verenpainetta edelleen (ks. kohta 4.4).

#### Sympatomimeetit

Sympatomimeetit saattavat vähentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

#### Asetyyylisalisyylihappo, trombolyytit ja beetasalpaajat

Enalapriilia voidaan käyttää ongelmitta samanaikaisesti asetyyylisalisyylihapon (annoksina, jotka sopivat sydän- ja verisuonitautien ehkäisyyn), trombolyyttien ja beetasalpaajien kanssa.

#### Sakubitriliin ja valsartaanin yhdistelmä

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska se lisää angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

#### mTOR-kinaasin estäjät (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi)

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) kanssa voi aiheuttaa lisääntyneen angioedeeman riskin (ks. kohta 4.4).

#### Vildagliptiini

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö vildagliptiinin kanssa voi aiheuttaa lisääntyneen angioedeeman riskin (ks. kohta 4.4).

#### Rasekadotriili

ACE:n estäjien (esim. perindopriilin) tiedetään aiheuttavan angioedeemaa. ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin (akuutin ripulin hoitoon käytettävä lääke) kanssa voi aiheuttaa lisääntyneen angioedeeman riskin (ks. kohta 4.4).

#### Siklosporiini

ACE:n estäjien ja siklosporiinin samanaikaisessa käytössä voi esiintyä hyperkalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan.



### Hepariini

ACE:n estäjien ja hepariinin samanaikaisessa käytössä voi esiintyä hyperkalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan.

### Kotrimoksatsoli (trimetopriimi/sulfametoksatsoli)

Kotrimoksatsolia (trimetopriimi/sulfametoksatsoli) samanaikaisesti käytävillä potilailla saattaa olla tavanomaista suurempi hyperkalemian riski (ks. kohta 4.4)

### Kulta

Potilaille, joita hoidetaan kultainjektioilla (natriumaurotiomalaatti) ja samanaikaisesti ACE:n estäjällä, myös enalapriiillä, on raportoitu harvoin ilmenneen nitritoidisia reaktioita (oireita ovat mm. kasvojen punoitus, pahoinvointi, oksentelu ja hypotensio).

### ***Lerkanidipiini***

#### CYP3A4:n estäjät

Koska lerkanidipiini metaboloituu CYP3A4-entsyymin kautta, samanaikaisesti käytetyt CYP3A4:n estäjät ja induktorit saattavat vaikuttaa lerkanidipiinin metaboliaan ja poistumiseen elimistöstä. Lerkanidipiinin ja voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri, erytromysiini, troleandomysiini) samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Kun tutkittiin lerkanidipiinin ja ketokonatsolin, voimakkaan CYP3A4:n estäjän, yhteisvaikutuksia, havaittiin huomattava plasman lerkanidipiinipitoisuuden suureneminen (15-kertainen AUC-käyrän (pitoisuuspinta-alakäyrä) suurenema ja 8-kertainen eutomeerin S-lerkanidipiinin  $C_{max}$ -arvon suurenema.

#### Siklosporiini

Siklosporiinia ja lerkanidipiinia ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3). Yhteiskäytön jälkeen on havaittu molempien lääkkeiden pitoisuuden suurenemista plasmassa. Terveille nuorille vapaaehtoisille tehty tutkimus osoitti, ettei plasman lerkanidipiinipitoisuus muuttunut, jos siklosporiini otettiin 3 tuntia lerkanidipiinin ottamisen jälkeen, mutta siklosporiinin AUC-arvo suureni 27 %:lla. Lerkanidipiinin ja siklosporiinin samanaikainen käyttö suurensi plasman lerkanidipiinipitoisuuden kolminkertaiseksi ja siklosporiinin AUC-arvoa 21 %:lla.

#### Greippimehu

Lerkanidipiinia ei saa käyttää samanaikaisesti greippimehun kanssa (ks. kohta 4.3). Kuten muidenkin dihydropyridiinin, lerkanidipiinin metabolia saattaa estyä greippimehun käytön takia, jolloin lerkanidipiinin systeeminen hyötyosuus suurenee ja verenpainetta alentava vaikutus lisääntyy

#### Alkoholi

Alkoholin käyttöä tulisi välttää, sillä alkoholi saattaa voimistaa verisuonia laajentavien verenpainelääkkeiden vaikutusta (ks. kohta 4.4).

#### CYP3A4:n substraatit

Varovaisuus on tarpeen, jos potilaalle määrätään samanaikaisesti lerkanidipiinia ja muita CYP3A4:n substraatteja, kuten terfenadiinia, astemitsolia, luokan III rytmihäiriölääkkeitä, esim. amiodaronia ja kinidiiniä.

#### CYP3A4:n induktorit

Lerkanidipiinin ja CYP3A4:n induktorien, kuten antikongulsanttien (kuten fenytoiini, karbamatsepiini) ja rifampisiinin, samanaikaiseen käyttöön tulisi suhtautua varoen, sillä lerkanidipiinin verenpainetta alentava vaikutus saattaa heikentyä. Siksi verenpainetta tulee seurata tavallista useammin.

#### Digoksiini

Kun beetametyylidigoksiinilla jatkuvasti hoidettaville potilaille annettiin samanaikaisesti 20 mg:n annos lerkaniidipiinia, ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Kun terveille vapaaehtoisille annettiin 20 mg:n lerkaniidipiiniannoksen jälkeen digoksiinia, digoksiinin  $C_{\max}$ -arvo suureni keskimäärin 33 %, mutta AUC-arvo tai munuaispuhdistuma eivät muuttuneet merkittävästi. Jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti digoksiinilla, heidän tilaansa tulee seurata tarkasti digoksiinitoksisuuden kliinisten merkkien huomaamiseksi.

#### Midatsolaami

Kun ikääntyneille vapaaehtoisille annettiin suun kautta 20 mg midatsolaamia, lerkaniidipiinin imeytyminen tehostui (noin 40 % :lla) ja sen imeytymisnopeus hidastui ( $t_{\max}$  piteni 1,75 tunnista 3 tuntiin). Midatsolaamin pitoisuudet eivät muuttuneet.

#### Metoprololi

Kun lerkaniidipiinia annettiin samanaikaisesti metoprololin (beetasalpaaja, joka eliminoituu pääasiassa maksan kautta) kanssa, metoprololin hyötyosuus pysyi muuttumattomana mutta lerkaniidipiinin hyötyosuus väheni 50 % :lla. Tämä saattaa johtua beetasalpaajien aikaansaamasta maksaverenkierron vähenemisestä ja saattaa siis esiintyä myös käytettäessä muita saman lääkeaineluokan valmisteita. Lerkaniidipiinia voidaan kuitenkin turvallisesti käyttää samanaikaisesti beeta-adrenergisten reseptorien salpaajien kanssa.

#### Simetidiini

Samanaikainen simetidiinin käyttö (vuorokausiannos 800 mg) ei vaikuta plasman lerkaniidipiinipitoisuuksiin merkittävästi, mutta varovaisuutta on syytä noudattaa käytettäessä suurempia annoksia, sillä lerkaniidipiinin biologinen hyötyosuus saattaa suurentua, ja samalla sen verenpainetta alentava vaikutus saattaa tehostua.

#### Fluoksetiini

Kun tutkittiin yhteisvaikutuksia fluoksetiinin (CYP2D6- ja CYP3A4-estäjä) kanssa terveillä vapaaehtoisilla (ikä  $65 \pm 7$  vuotta, keskiarvo  $\pm$  s.d.), ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia lerkaniidipiinin farmakokinetiikassa.

#### Simvastatiini

Kun toistuvasti annettiin 20 mg:n lerkaniidipiiniannos yhdessä 40 mg:n simvastatiiniannoksen kanssa, lerkaniidipiinin AUC-arvo ei muuttunut merkittävästi, mutta simvastatiinin AUC-arvo suureni 56 % :lla ja sen pääasiallisen aktiivisen metaboliitin, beetahydroksihapon, arvo 28 % :lla. Näillä muutoksilla ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä. Yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa, jos lerkaniidipiini otetaan aamulla ja simvastatiini suositusten mukaisesti illalla.

#### Varfariini

Kun terveille, paastonneille vapaaehtoisille annettiin 20 mg lerkaniidipiinia, varfariinin farmakokinetiikka ei muuttunut.

#### Pediatriset potilaat

Interaktiotutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

#### *Enalapriili*

ACE:n estäjien (enalapriili) käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). ACE:n estäjien (enalapriili) käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Jos ACE:n estäjä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus ACE:n estäjille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3). Äideillä on ilmennyt lapsiveden vähäisyyttä, jonka oletetaan kuvaavan sikiön heikentynyttä munuaisten toimintaa, joka saattaa aiheuttaa raajojen jäykistymiä, kallon tai kasvojen epämuodostumia ja keuhkojen vajaakehitystä.

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ACE:n estäjille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ACE:n estäjiä, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### *Lerkanidipiini*

Lerkanidipiinillä tehdyissä eläinkokeissa ei ole todettu teratogeenisiä vaikutuksia, mutta niitä on havaittu muilla dihydropyridiiniyhdisteillä.

Kliinistä tietoa lerkanidipiinihoidon aikaisista raskauksista ei ole, joten sen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä naisille, joilla on mahdollisuus tulla raskaaksi, ellei samanaikaisesti käytetä tehokasta raskaudenehkäisyä.

### *Enalapriili ja lerkanidipiini*

Enalapriilimaleaatin ja lerkanidipiinin käytöstä raskaina oleville naisille ei ole tietoja tai on vain rajoitetusti tietoa. Eläinkokeista saadut tiedot ovat riittämättömiä lisääntymistoksisuuden osalta (ks. kohta 5.3).

Enalapril/Lercanidipine Krka -valmistetta ei saa käyttää raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana. Sen käyttö ei ole suositeltavaa raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä ehkäisyä.

### Imetys

#### *Enalapriili*

Vähäisten farmakokineettisten tutkimustulosten mukaan pitoisuudet rintamaidossa ovat olleet hyvin matalat (ks. kohta 5.2). Vaikka nämä pitoisuudet näyttävätkin kliinisesti merkityksettömiltä, Enalapril/Lercanidipine Krka -valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana, jos lapsi on keskosena syntynyt ja ensimmäisinä viikkoina synnytyksen jälkeen, sillä on olemassa teoreettinen riski kardiovaskulaarisille ja munuaisiin kohdistuville vaikutuksille eikä ole riittävästi kliinistä käyttökokeemusta. Vanhempia imeväisiä rintaruokkiville äideille voidaan harkita Enalapril/Lercanidipine Krka -valmisteen käyttöä, jos hoito on tarpeen äidille ja jos imeväistä seurataan haittavaikutusten varalta.

## Lerkanidipiini

Ei tiedetä, erittykö lerkanidipiini ihmisen rintamaitoon.

## Enalapriili ja lerkanidipiini

Yllä olevaan viitaten, Enalapril/Lercanidipine Krka -valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana.

## Hedelmällisyys

Siittiöiden pään korjautuvia biokemiallisia muutoksia on raportoitu kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuista potilaista. Nämä muutokset saattavat heikentää hedelmöittämistä. Kun toistuvat koeputkihedelmöitykset epäonnistuvat eikä asialle löydy muuta syytä, tulee ottaa huomioon mahdollisuus, että syynä on kalsiumkanavan salpaajan käyttö.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Enalapril/Lercanidipine Krka -valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Varovaisuutta on kuitenkin syytä noudattaa, sillä heitehuimausta, voimattomuutta, väsymystä ja harvinaisissa tapauksissa uneliaisuutta saattaa esiintyä (ks. kohta 4.8).

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lerkanidipiinin turvallisuutta on tutkittu viidessä kaksoissokkoutetussa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa ja kahdessa pitkäkestoisessa avoimessa jatkotutkimuksessa. Yhteensä 1 141 potilasta sai enalapriilia ja lerkanidipiinia. Yhdistelmähoidossa havaitut haittavaikutukset olivat samanlaisia kuin aiemmin oli havaittu käytettäessä kumpaakin valmistetta erikseen. Yleisimmin ilmoitettuja lerkanidipiinihoidon aikaisia haittavaikutuksia olivat yskä (4,03 %), heitehuimaus (1,67 %) ja päänsärky (1,67 %).

### Haittavaikutustaulukko

Allaolevassa taulukossa on luetteloitu MedDRA-järjestelmän elinluokkien ja yleisyyden mukaan kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut enalapriilin ja lerkanidipiinin haittavaikutukset, joilla on syy-seuraussuhde: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Yleisyys Elinluokka</b>	<b>Yleinen (<math>\geq 1/100</math>, &lt; 1/10)</b>	<b>Melko harvinainen (<math>\geq 1/1\,000</math>, &lt; 1/100)</b>	<b>Harvinainen (<math>\geq 1/10\,000</math>, &lt; 1/1\,000)</b>
<i>Veri ja imukudos</i>		Trombosytopenia	Matala hemoglobiiniarvo
<i>Immuunijärjestelmä</i>			Yliherkkyys
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>		Hyperkalemia	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		Ahdistuneisuus	
<i>Hermosto</i>	Heitehuimaus, päänsärky	Asentohuimaus	
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>		Kiertohuimaus	Tinnitus

<i>Sydän</i>		Sydämentykytys, takykardia	
<i>Verisuonisto</i>		Punastuminen, hypotensio	Verenkierron romahtaminen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Yskä		Kurkun kuivuminen, suunielun kipu
<i>Ruuansulatuselimistö</i>		Vatsakipu, ummetus, pahoinvointi	Dyspepsia, huulten turvotus, kielen sairaus, ripuli, suun kuivuus, ientulehdus
<i>Maksa ja sappi</i>		Kohonnut ALAT-arvo, kohonnut ASAT-arvo	
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>		Punoitus	Angioedeema, kasvojen turvotus, dermatiitti, ihottuma, urtikaria
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		Nivelkipu	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>		Tiheävirtsausuus	Tihentynyt virtsaamistarve yöllä, runsasvirtsausuus
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			Erektiohäiriöt
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		Väsymys, voimattomuus, kuumuuden tunne, ääreisturvotus	

*Haittavaikutukset, joita on ilmennyt vain yhdellä potilaalla, on ilmoitettu harvinaisina haittavaikutuksina.*

Lisätietoja yksittäisistä komponenteista

#### *Pelkkä enalapriili*

Enalapriilin on raportoitu aiheuttaneen mm. seuraavia haittavaikutuksia:

#### *Veri ja imukudos:*

Melko harvinaiset: anemia (myös aplastiset ja hemolyttiset muodot)

Harvinaiset: neutropenia, hemoglobiinin ja hematokriitin lasku, trombosytopenia, agranulosytoosi, luuytimen vajaatoiminta, pansytopenia, lymfadenopatia, autoimmuunisairaudet

#### *Umpieritys:*

Tuntematon: epätarkoituksenmukainen antidiureettisen hormonin erityys (SIADH)

#### *Aineenvaihdunta ja ravitsemus:*

Melko harvinaiset: hypoglykemia (ks. kohta 4.4)

#### *Psyykkiset häiriöt:*

Yleiset: masennus

Melko harvinaiset: sekavuus, uneliaisuus, unettomuus, hermostuneisuus, kiertoaiheutus

Harvinaiset: epänormaalit unet, unihäiriöt

*Hermosto:*

Hyvin yleiset: huimaus

Yleiset: päänsärky

Harvinaiset: tuntoharhat

*Silmät:*

Hyvin yleiset: näön hämärtyminen

*Sydän:*

Yleiset: rytmihäiriöt, angina pectoris, takykardia, rintakipu

Melko harvinaiset: sydämentykytys, sydäninfarkti, mahdollisesti liiallisen hypotension takia suuren riskin potilailla (ks. kohta 4.4)

*Verisuonisto:*

Yleiset: hypotensio (myös ortostaattinen hypotensio), pyörtyminen, aivoverisuonitapahtuma\*, mahdollisesti liiallisen hypotension takia suuren riskin potilailla (ks. kohta 4.4)

Melko harvinaiset: punoitus, ortostaattinen hypotensio

Harvinaiset: Raynaud'n oireyhtymä

\*Kliinissä tutkimuksissa esiintymistiheydet olivat verrattavissa esiintymistiheyksiin lumelääke- ja vertailuvalmisteryhmissä.

*Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:*

Hyvin yleiset: yskä

Yleiset: hengenahdistus

Melko harvinaiset: voimakas nuha, kurkkukipu ja käheys, bronkospasmi/astma

Harvinaiset: keuhkoinfiltraatio, nuha, allerginen alveoliitti/eosinofiilinen keuhkokuume

*Ruuansulatuselimistö:*

Hyvin yleiset: pahoinvointi

Yleiset: ripuli, vatsakipu, makuhäiriöt

Melko harvinaiset: ileus, haimatulehdus, oksentelu, dyspepsia, ummetus, ruokahaluttomuus, mahaärsytys, suun kuivuminen, maha- tai pohjukaissuolihaava

Harvinaiset: suutulehdus, aftainen suutulehdus, kielitulehdus

Hyvin harvinaiset: suoliston angioedeema

*Maksa ja sappi:*

Harvinaiset: maksan vajaatoiminta, maksatulehdus – joko hepatosellulaarinen tai kolestaattinen maksatulehdus mukaanlukien maksakuolio, kolestaasi (myös ikterus)

*Iho ja ihonalainen kudokset:*

Yleiset: ihottuma, yliherkkyys/angioneuroottinen edeema: kasvojen, raajojen, huulten, kielen, ääninelimen ja/tai kurkunpään angioneuroottista edeemaa on ilmoitettu (ks. kohta 4.4).

Melko harvinaiset: liikkahikoilu, kutina, urtikaria, hiustenlähtö

Harvinaiset: erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, eksfoliativinen dermatiitti, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, pemfigus, erythroderma

Lisäksi on todettu oireisto, johon saattavat kuulua jotkin tai kaikki seuraavista: kuume, serosiitti, vaskuliitti, lihassärky/lihastulehdus, nivelsärky/niveltulehdus, positiiviset tumavasta-aineet, suurentunut lasko, eosinofilia ja leukosytoosi. Ihottumaa, valoherkkyyttä tai muita ihoreaktioita saattaa myös esiintyä.

*Munuaiset ja virtsatiet:*

Melko harvinaiset: munuaisten toiminnan heikentyminen, munuaisten vajaatoiminta, proteinuria  
Harvinaiset: vähävirtaisuus

*Sukupuolielimet ja rinnat:*

Melko harvinaiset: erektiohäiriöt  
Harvinaiset: gynekomastia

*Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat:*

Hyvin yleiset: voimattomuus  
Yleiset: väsymys  
Melko harvinaiset: lihaskouristukset, punastuminen, tinnitus, huonovointisuus, kuume

*Tutkimukset:*

Yleiset: hyperkalemia, kohonnut seerumin kreatiniiniarvo  
Melko harvinaiset: kohonnut veren urea-arvo, hyponatremia  
Harvinaiset: kohonnut maksaentsyymiarvot, kohonnut seerumin bilirubiiniarvo

*Pelkkä lerkanidipiini*

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa useimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat päänsärky, heitehuimaus, ääreisturvotus, takykardia, sydämentykytys ja punoitus, joita kaikkia esiintyi alle 1 %:lla potilaista.

*Immuunijärjestelmä:*

Hyvin harvinaiset: yliherkkyys

*Psyykkiset häiriöt:*

Harvinaiset: uneliaisuus

*Hermosto:*

Melko harvinaiset: päänsärky, heitehuimaus

*Sydän:*

Melko harvinaiset: takykardia, sydämentykytys  
Harvinaiset: angina pectoris

*Verisuonisto:*

Melko harvinaiset: punoitus  
Hyvin harvinaiset: pyörtyminen

*Ruuansulatuselimistö:*

Harvinaiset: pahoinvointi, dyspepsia, ripuli, vatsakipu, oksentelu

*Iho ja ihonalainen kudokset:*

Harvinaiset: ihottuma

*Luusto, lihakset ja sidekudos:*

Harvinaiset: lihaskipu

*Munuaiset ja virtsatiet:*

Harvinaiset: runsasvirtaisuus

*Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat:*

Melko harvinaiset: ääreisturvotus

Harvinaiset: voimattomuus, väsymys

Kliinisestä käytöstä on spontaanisti raportoitu seuraavia haittavaikutuksia hyvin harvoin (< 1/10 000):  
ienten liikkasvu, korjautuva seerumin maksan transaminaasitasojen nousu, hypotensio, tiheävirtaisuus ja rintakipu.

Jotkut dihydropyridiinit voivat harvoin aiheuttaa kipua sydänelässä tai angina pectorista. Hyvin harvoin angina pectorista sairastaville potilaille saattaa tulla kohtauksia useammin tai kohtaukset saattavat olla pidempikestoisia tai vaikeampia. Yksittäisiä sydäninfarktitapauksia saattaa esiintyä.

Lerkanidipiini ei näytä vaikuttavan verensokeriarvoihin tai seerumin rasva-arvoihin.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on ilmoitettu joitakin tahallisia enalapriili/lerkanidipiini-valmisteen yliannostustapauksia, jotka ovat vaatineet sairaalahoitoa. Kummankin lääkkeen annokset ovat olleet 100–1000 mg. Ilmoitetut oireet (systolisen verenpaineen aleneminen, bradykardia, rauhattomuus, uneliaisuus ja kylkikipu) saattoivat myös johtua muiden lääkkeiden suurten annosten samanaikaisesta annostelusta (esim. beetasalpaajat).

#### Yksittäin otetun enalapriilin tai lerkanidipiinin yliannostuksen oireet:

Huomattavimmat tähän mennessä raportoitujen enalapriilin yliannostustapausten piirteet ovat merkittävä hypotensio (alkoi noin kuusi tuntia tablettien ottamisen jälkeen) ja samanaikainen reniiniangiotensiinijärjestelmän salpaus sekä stupor.

ACE:n estäjien yliannostukseen liittyviä oireita saattavat olla mm. verenkiertosokki, elektrolyytihäiriöt, munuaisten vajaatoiminta, hyperventilaatio, takykardia, sydämentykytys, bradykardia, heitehuimaus, ahdistuneisuus ja yskä. Tavanomaisiin terapeuttisten annosten jälkeisiin pitoisuuksiin verrattuna 100- ja 200-kertaisia seerumin enalapriilipitoisuuksia on raportoitu sen jälkeen kun enalapriilia on otettu 300 mg ja 440 mg.

Kuten muidenkin dihydropyridiinien, lerkanidipiinin yliannoksen voidaan olettaa aiheuttavan liiallista perifeeristä verisuonten laajentumista, johon liittyy huomattava hypotensio ja refleksitakykardia.

#### Yksittäin otetun enalapriilin tai lerkanidipiinin yliannostuksen hoito:

Enalapriilin yliannostuksen suositeltu hoito on laskimonsisäinen keittosuolainfuusio. Jos hypotensiota ilmenee, potilas tulee asettaa sokkiasentoon. Hoitoa angiotensiini II -infusiolla ja/tai laskimoon annettavilla katekoliamiineilla voidaan myös harkita, jos niitä on käytettävissä. Jos tabletit on otettu



lähiaikoina, tulee pyrkiä poistamaan enalapriilimaleaatti elimistöstä (esim. oksentaminen, mahahuhtelu, absorboivien aineiden tai natriumsulfaatin antaminen). Enalapriilaatti voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä (ks. kohta 4.4). Tahdistinhoitoa tarvitaan, jos bradykardia ei reagoi hoitoon. Elintoimintoja, seerumin elektrolyytti- ja kreatiniinipitoisuuksia tulee seurata jatkuvasti.

Jos potilaalla on vaikea lerkaniidipiinin aiheuttama hypotensio ja bradykardia ja hän on tajuton, sydämen ja verenkierron tukemisesta voi olla apua; tällöin bradykardiaa hoidetaan laskimonsisäisellä atropiinillä.

Koska lerkaniidipiinin farmakologinen vaikutus säilyy pitkään, yliannostuspotilaan kardiiovaskulaarista tilaa tulee seurata vähintään 24 tuntia. Dialyysin hyödyllisyydestä ei ole tietoa. Koska lääke on erittäin lipofiilinen, ei riskivaiheen kesto todennäköisesti selviä plasman pitoisuuksista eikä dialyysi ehkä tehoa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ACE:n estäjät ja kalsiumkanavan salpaajat: enalapriili ja lerkaniidipiini, ATC-koodi: C09BB02

Enalapriil/Lercanidipine Krka on ACE:n estäjästä (enalapriili) ja kalsiumkanavan salpaajasta muodostuva (lerkaniidipiini) kiinteä yhdistelmävalmiste. Näiden kahden verenpainetta alentavan lääkeaineen vaikutusmekanismit täydentävät toisiaan hoidettaessa essentiaalista verenpainetautiä sairastavien potilaiden verenpainetta.

#### *Enalapriili*

Enalapriilimaleaatti on enalapriilin maleaattisuola. Enalapriili on kahden aminohapon, L-alaniinin ja L-proliinin johdos. Angiotensiinikonvertaasi (ACE) on peptidyylidipeptidaasi, joka katalysoi angiotensiini I:n muuntamista vasopressori angiotensiini II:ksi. Imeytymisen jälkeen enalapriili hydrolysoituu enalapriilaatiksi, joka estää ACE:n toimintaa. ACE:n esto johtaa angiotensiini II:n pienenemiseen pitoisuuteen plasmassa, joka johtaa lisääntyneeseen plasman reniiniaktiivisuuteen (reniinin vapautumisesta seuraavan negatiivisen palautteen poistumisen vuoksi) ja vähentyneeseen aldosteronin erittymiseen.

Koska ACE on identtinen kininaasi II:n kanssa, enalapriili voi myös estää bradykiniinin, voimakkaan vasodepressoripeptidin, hajoamista. Tämän mekanismin merkitystä enalapriilin hoitovaikutuksessa ei kuitenkaan vielä tunneta.

Vaikka enalapriilin verenpainetta alentava mekanismi liittyy etupäässä reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän vaimentamiseen, enalapriili laskee verenpainetta myös potilailla, joiden reniinitasot ovat alhaiset.

Enalapriilin anto potilaille, joilla on korkea verenpaine, alentaa verenpainetta sekä makuu- että seisoma-asennossa ilman että sydämen syketaajuus kasvaa merkittävästi.

Oireinen asentohypotensio on harvinainen. Joillakin potilailla hoito saattaa kestää joitakin viikkoja ennen kuin ihanteellinen verenpainetaso saavutetaan. Äkilliseen enalapriilihoidon lopettamiseen ei liity nopeaa verenpaineen kohoamista.

ACE:n tehokas esto ilmenee tavallisesti 2-4 tuntia suun kautta annostellun enalapriilikerta-annoksen jälkeen. Verenpainetta laskevan vaikutuksen alkaminen havaittiin yleensä tunnin kuluttua ja verenpaineen aleneminen oli suurimmillaan 4-6 tuntia lääkkeen annostelun jälkeen. Vaikutuksen kesto

riippuu annoksesta, mutta suosituilla annoksilla verenpainetta alentavien ja hemodynaamisten vaikutusten on osoitettu säilyvän ainakin 24 tuntia.

Hemodynaamiset tutkimukset essentiaalista verenpainetautiä sairastavilla potilailla osoittivat, että verenpaineen alenemiseen liittyi perifeeristen valtimoiden vastuksen väheneminen ja sydämen minuuttitilavuuden lisääntyminen; sydämen syketaajuus ei muuttunut tai se muuttui vain vähän. Enalapriilin annostelun jälkeen munuaisten verenvirtaus lisääntyi, kun taas glomerulusten suodatusnopeus säilyi muuttumattomana. Natriumin tai veden kertymisestä ei havaittu merkkejä. Glomerulusten suodatusnopeus kuitenkin yleensä kasvoi potilailla, joilla oli ennen hoidon aloittamista pieni suodatusnopeus.

Lyhytkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa munuaissairauksia sairastavilla potilailla, joilla oli diabetes tai ei ollut diabetesta, havaittiin enalapriilin annostelun jälkeen albuminurian, IgG:n virtsaan erittymisen ja virtsan kokonaisvalkuais määrän vähentyneen.

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elin vauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan.

Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyyppin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

### ***Lerkanidipiini***

Lerkanidipiini on dihydropyridiiniiniryhmään kuuluva kalsiumkanavan salpaaja, joka estää solukalvon läpi tapahtuvaa kalsiumin sisäänvirtausta sydänlihakseen ja sileään lihakseen. Se alentaa verenpainetta vaikuttamalla suoraan relaksoivasti verisuonten sileään lihakseen, jolloin perifeerinen kokonaisvastus vähenee. Koska lerkanidipiinin jakautumiskerroin solukalvoille on suuri, sen verenpainetta alentava vaikutus jatkuu pitkään eikä siihen liity negatiivista inotrooppista vaikutusta, sillä se on erittäin verisuoniselektiivinen.

Koska lerkanidipiinin aikaansaama vasodilataatio alkaa asteittain, akuuttia hypotensiota ja refleksitakykardiaa on havaittu verenpainepotilailla vain harvoin.

Kuten muillakin asymmetrisillä 1,4-dihydropyridiineillä, lerkanidipiinin verenpainetta laskeva vaikutus johtuu pääasiassa sen (S)-enantiomeeristä.

### ***Enalapriili/Lerkanidipiini***

Näiden lääkeaineiden yhdistelmällä on additiivinen verenpainetta alentava vaikutus, verenpaine alenee enemmän kuin kummallakaan komponentilla yksinään.

10 mg:n lerkanidipiiniannokseen vastaamattomille (makuulla mitattu diastolinen verenpaine (SDBP) oli 95–114 mmHg ja makuulla mitattu systolinen verenpaine (SSBP) 140–189 mmHg) 342 potilaalle tehdyssä keskeisessä vaiheen III kaksoissokkoutetussa kliinisessä lisätutkimuksessa matalin SSBP-verenpainearvo pienentyi 12 viikon kaksoissokkoutetun hoidon jälkeen enalapriili 10 mg/lerkanidipiini 10 mg -yhdistelmällä 5,4 mmHg enemmän kuin pelkällä 10 mg:n lerkanidipiiniannoksella (-7,7 mmHg ja -2,3 mmHg,  $p < 0,001$ ). Myös matalimman SDBP-verenpainearvon pienentymä oli 2,8 mmHg suurempi yhdistelmähoidolla kuin yksilääkehoidolla (-7,1 mmHg ja -4,3 mmHg,  $p < 0,001$ ). Vasteen saaneiden osuus oli merkitsevästi suurempi yhdistelmähoidossa kuin yksilääkehoidossa: SSBP-verenpainearvojen suhteen 41 % ja 24 % ( $p < 0,001$ ) ja SDBP-verenpainearvojen suhteen 35 % ja 24 % ( $p = 0,032$ ). Yksilääkehoitoa saaneisiin potilaisiin verrattuna yhdistelmähoitoa saaneista potilaista merkitsevästi suurempi prosenttiosuus saavutti normalisoituneen SSBP-verenpainearvon (yhdistelmähoidossa 39 % ja yksilääkehoidossa 22 %,  $p < 0,001$ ) ja SDBP-verenpainearvon (29 % ja 19 %,  $p = 0,023$ ). Tutkimuksen pitkäkestoisessa avoimessa seurantavaiheessa sallittiin yhdistelmän annoksen titraaminen tasolle enalapriili 20 mg/lerkanidipiini 10 mg, jos verenpaine pysyi yli arvon 140/90 mmHg: titraus tehtiin 133 potilaalle 221:stä, ja SDBP-verenpainearvo normalisoitui titrauksen jälkeen 1/3:lla näistä tapauksista.

20 mg:n enalapriiliannokseen vastaamattomille (SDBP oli 95–114 mmHg ja SSBP 140–189 mmHg) 327 potilaalle tehdyssä keskeisessä vaiheen III kaksoissokkoutetussa kliinisessä lisätutkimuksessa enalapriili 20 mg/lerkanidipiini 10 mg -hoitoa saaneet potilaat saavuttivat yksilääkehoitoa saaneita suuremman aleneman matalimmassa SSBP-verenpainearvossa (-9,8 mmHg ja -6,7 mmHg,  $p = 0,013$ ) ja matalimmassa SDBP-verenpainearvossa (-9,2 ja -7,5 mmHg,  $p = 0,015$ ). Vasteen saaneiden osuus ei ollut merkitsevästi suurempi yhdistelmähoidolla kuin yksilääkehoidolla (SDBP-arvon suhteen 53 % ja 43 %,  $p = 0,076$  ja SSBP-arvon suhteen 41 % ja 33 %,  $p = 0,116$ ), eikä normalisoituneen SDBP-arvon (48 % ja 37 %,  $p = 0,055$ ) ja SSBP-arvon (33 % ja 28 %,  $p = 0,325$ ) saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus ollut suurempi yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla verrattuna yksilääkehoitoa saaneisiin potilaisiin.

Kohtalaista verenpainetautiä sairastaville 1 039 potilaalle (vastaanotolla mitattu SDBP 100–109 mmHg, SSBP  $< 180$  mmHg ja kotona mitattu diastolinen verenpaine  $\geq 85$  mmHg) tehdyssä satunnaistetussa lume- ja aktiivikontrolloidussa kaksoissokkoutetussa tekijäkoemallisessa tutkimuksessa vastaanotolla ja kotona mitatut SDBP- ja SSBP-verenpainearvot alenivat enalapriili 20 mg/lerkanidipiini 20 mg -hoitoa saaneilla potilailla merkitsevästi enemmän kuin lumelääkehoitoa saaneilla ( $p < 0,001$ ). Vastaanotolla mitatussa matalimmassa SDBP-arvossa havaittiin kliinisesti merkittävä ero lähtötasoon nähden 20 mg/20 mg -yhdistelmähoidon (-15,2 mmHg,  $n = 113$ ) ja pelkän 20 mg enalapriilihoidon (-11,3 mmHg,  $p = 0,004$  verrattuna yhdistelmähoitoon,  $n = 113$ ) tai 20 mg lerkanidipiinihoidon (-13,0 mmHg,  $p = 0,092$  verrattuna yhdistelmähoitoon,  $n = 113$ ) välillä. Samoin vastaanotolla mitatussa matalimmassa SSBP-arvossa havaittiin kliinisesti merkittävä ero lähtötasoon nähden 20 mg/20 mg -yhdistelmähoidon (-19,2 mmHg) ja pelkän 20 mg lerkanidipiinihoidon (-13,0 mmHg,  $p = 0,002$  verrattuna yhdistelmähoitoon) tai 20 mg enalapriilihoidon (-15,3 mmHg,  $p = 0,055$  verrattuna yhdistelmähoitoon) välillä. Kliinisesti merkittäviä eroja havaittiin myös kotona mitatussa systolisessa ja diastolisessa verenpaineessa. Vasteen saaneiden osuudessa havaittiin 20 mg/20 mg -yhdistelmähoidossa merkitsevä suureneminen SDBP- (75 %) ja SSBP-arvojen (71 %) osalta lumelääkkeeseen ( $p < 0,001$ ) ja molempiin yksilääkehoitoihin ( $p < 0,01$ ) verrattuna. Niiden potilaiden prosenttiosuus, joiden verenpaine normalisoitui, oli suurempi 20 mg/20 mg -yhdistelmähoidossa (42 %) kuin lumehoidossa (22 %).

## 5.2 Farmakokineetiikka

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu enalapriilin ja lerkanidipiinin yhteiskäytön aikana.

## Enalapriilin farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Suun kautta otettu enalapriili imeytyy nopeasti, ja huippupitoisuus seerumissa saavutetaan tunnin sisällä. Virtsaista mitattujen pitoisuuksien perusteella suun kautta enalapriilimaleaatin muodossa otettu enalapriili imeytyy noin 60-prosenttisesti. Ruuansulatuskanavassa oleva ruoka ei vaikuta suun kautta otetun enalapriilin imeytymiseen.

### Jakautuminen

Imeytymisen jälkeen suun kautta otettu enalapriili hydrolysoituu nopeasti ja laajamittaisesti enalapriilaatiksi, joka on voimakas angiotensiinikonvertaasin estäjä. Enalapriilaatin huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 3–4 tuntia suun kautta otetun enalapriilimaleaattiannoksen jälkeen. Peroraalisen enalapriilin toistuvassa käytössä efektiivinen kumulatiivinen puoliintumisaika on 11 tuntia. Henkilöillä, joiden munuaiset toimivat normaalisti, seerumin vakaan tilan enalapriilipitoisuudet saavutettiin neljän päivän enalapriilihoidon jälkeen.

Terapeuttisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla enalapriili sitoutuu plasman proteiineihin korkeintaan 60-prosenttisesti.

### Biotransformaatio

Enalapriilaatiksi muuttumisen lisäksi enalapriililla ei ole havaittu muuta merkittävää metaboliaa.

### Eliminaatio

Enalapriilaatti eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta. Pääasialliset aineosat virtsassa ovat enalapriilaatti, jota on noin 40 % annoksesta, ja muuttumaton enalapriili (noin 20 %).

### Munuaisten vajaatoiminta

Enalapriili- ja enalapriilaattialtistus on suurentunut munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Jos potilaalla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 40–60 ml/min), enalapriilaatin vakaan tilan AUC oli noin kaksi kertaa suurempi kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaalia, kun heille oli annettu 5 mg enalapriilimaleaattia kerran vuorokaudessa. Vaikean munuaisten vajaatoiminnan (kreatiniinipuhdistuma  $\leq 30$  ml/min) yhteydessä AUC suureni noin 8-kertaiseksi. Toistuvien enalapriilimaleaattiannosten ottamisen jälkeen enalapriilaatin tehokas puoliintumisaika pitenee tämänasteisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja vakaan tilan saavuttamiseen kuluva aika pitenee (ks. kohta 4.2).

Enalapriilaatti voidaan poistaa yleisestä verenkierrosta hemodialyysillä. Dialyysin puhdistuma on 62 ml/min.

### Imetys

5 synnyttäneelle naiselle annettiin 20 mg kerta-annokset enalapriilia ja havaittiin sen keskimääräisen huippupitoisuuden rintamaidossa olevan 1,7 mikrog/l (vaihteluväli 0,54–5,9 mikrog/l) 4–6 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Keskimääräinen enalapriilaatin huippupitoisuus oli 1,7 mikrog/l (vaihteluväli 1,2–2,3 mikrog/l) ja se ilmeni vaihtelevasti 24 tunnin aikana. Näistä tiedoista johtaen, pelkästään rintaruokintaa saavan lapsen saama maksimiannos olisi n. 0,16 % äidin painoon suhteutetusta annoksesta. Naiselta, joka oli käyttänyt enalapriilia suun kautta 10 mg 11 kuukauden ajan, mitattiin enalapriilin huippupitoisuudeksi rintamaidossa 2 mikrog/l 4 tuntia annoksen ottamisen jälkeen ja enalapriilaatin huippupitoisuudeksi rintamaidossa 0,75 mikrog/l n. 9 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Enalapriilin ja enalapriilaatin kokonaismäärät mitattuna rintamaidosta 24 tunnin kuluessa olivat 1,44 mikrog/l ja 0,63 mikrog/l. Enalapriilaatin pitoisuudet rintamaidossa olivat mittaamattomissa ( $<0,2$  mikrog/l) 4 tuntia kerta-annoksen 5 mg jälkeen yhdeltä naiselta ja 10 mg jälkeen kahdelta naiselta; enalapriilin pitoisuuksia ei mitattu.

## Lerkanidipiinin farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Suun kautta otettu lerkanidipiini imeytyy täydellisesti ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 1,5–3 tunnissa.

Lerkanidipiinin kahdella enantiomeerilla on samanlainen plasman pitoisuuden profiili: huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa kuluu sama aika ja huippupitoisuus plasmassa ja AUC ovat keskimäärin 1,2 kertaa suuremmat (S)-enantiomeerilla. Kahden enantiomeerin eliminaation puoliintumisajat ovat käytännössä samat. Kahden enantiomeerin interkonversiota ei ole havaittu ”*in vivo*”.

Runsaan ensikierron metabolian takia suun kautta otetun lerkanidipiinin absoluuttinen hyötyosuus ei-paasto-olosuhteissa on noin 10 %. Biologinen hyötyosuus pienenee kuitenkin kolmannekseen, kun terveet vapaaehtoiset ottavat valmistetta paasto-olosuhteissa.

Suun kautta otetun lerkanidipiinin hyötyosuus suurenee 4-kertaiseksi kun se otetaan 2 tuntia runsaasti rasvaa sisältävän aterian jälkeen. Näin ollen lääke tulisi ottaa ennen ateriaa.

### Jakautuminen

Jakautuminen plasmasta kudoksiin ja elimiin on nopeaa ja laajamittaista.

Lerkanidipiini sitoutuu plasman proteiiniin yli 98-prosenttisesti. Koska plasman proteiinitasot ovat alempia vaikeaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, lääkkeen vapaa osuus saattaa olla suurempi.

### Biotransformaatio

Lerkanidipiini metaboloituu suureksi osaksi CYP3A4:n avulla; kanta-ainetta ei löydy virtsasta eikä ulosteesta. Se muuttuu pääasiassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi ja noin 50 % annoksesta erittyy virtsaan.

*In vitro* -kokeissa, joissa on käytetty ihmisen maksan mikrosomeja, on osoitettu, että lerkanidipiini estää vähän CYP3A4- ja CYP2D6-entsyymejä pitoisuuksilla, jotka ovat 160 ja 40 kertaa suurempia kuin 20 mg:n annoksen jälkeen saavutettavat plasman huippupitoisuudet.

Lisäksi ihmisillä tehdyissä yhteisvaikutustutkimuksissa on osoitettu, että lerkanidipiini ei muuta plasman midatsolaami- tai metoprololitasoja. Midatsolaami on tyypillinen CYP3A4:n substraatti ja metoprololi tyypillinen CYP2D6:n substraatti. Siksi ei ole odotettavissa, että terapeutisia annoksia käytettäessä lerkanidipiini estäisi CYP3A4:n- ja CYP2D6:n kautta metaboloituvien lääkkeiden biotransformaatiota.

### Eliminaatio

Eliminaatio tapahtuu pääasiassa biotransformaation kautta.

Keskimääräiseksi terminaaliseksi eliminaation puoliintumisajaksi laskettiin 8–10 tuntia, ja koska lääke sitoutuu vahvasti lipidikalvoihin, terapeutinen vaikutus kestää 24 tuntia. Toistuvaisannosten yhteydessä ei havaittu kertymistä elimistöön.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Lerkanidipiinin käyttö suun kautta saa aikaan sellaiset pitoisuudet plasmassa, jotka eivät ole suorassa suhteessa annokseen (epälineaarinen kinetiikka). 10, 20 ja 40 mg:n annosten jälkeen pitoisuudet plasmassa olivat suhteessa 1:3:8 ja plasman AUC-arvot suhteessa 1:4:18, mikä viittaa ensikierron metabolian progressiiviseen satureoitumiseen. Tämän perusteella hyötyosuus kasvaa annosta suurennettaessa.

### *Lisätietoja erityisväestöryhmistä*

On osoitettu, että lerkanidipiinin farmakokinetiikka on iäkkäiden potilaiden ja lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa tai lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden elimistössä samanlaista kuin potilasväestössä yleensä. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavissa tai dialyysihoidosta riippuvaisissa potilaissa lääkeaineen pitoisuudet olivat suurempia (noin 70 %). Kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavissa lerkanidipiinin systeeminen hyötöosuus on todennäköisesti suurempi, koska lääkeaine metaboloituu yleensä laajamittaisesti maksan kautta

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Enalapriili/lerkanidipiini-yhdistelmä

Enalapriilin ja lerkanidipiinin kiinteän yhdistelmän mahdollista toksisuutta tutkittiin rotilla 3 kuukautta kestäneen oraalisen käytön jälkeen sekä kahdessa genotoksisuustestissä. Yhdistelmän toksikologinen profiili ei eronnut yksittäisten komponenttien profiileista.

Seuraavat tiedot ovat olemassa eri komponenteista, enalapriilista ja lerkanidipiinista.

### Enalapriili

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien ei-kliinisten konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymistoksisuustutkimusten perusteella enalapriililla ei ole vaikutusta hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn rotilla, eikä aine ole teratogeeninen. Tutkimuksessa, jossa naarasrotille annettiin lääkettä ennen parittelua ja raskauden aikana, rotanpoikasten kuolemat lisääntyivät imetysaikana. Valmiste läpäisee istukan ja lääkettä erittyy maitoon. ACE:n estäjien, lääkeryhmänä, on osoitettu aiheuttavan haittavaikutuksia sikiön kehityksen loppuvaiheessa. Seurauksena on ollut sikiökuolemia ja synnynnäisiä vaikutuksia, erityisesti kallossa. Sikiötoksisuutta, kohdunsisäisen kasvun hidastumista ja avoimia valtimotiehyitä on myös raportoitu. Näiden kehityspoikkeavuuksien uskotaan johtuvan osaksi ACE:n estäjien suorasta vaikutuksesta sikiön reniini-angiotensiinijärjestelmään ja osaksi iskemiasta, joka aiheutuu äidin hypotensiosta ja sikiön ja istukan välisen verenvirtauksen ja hapen ja ravintoaineiden kulun vähenemisestä.

### Lerkanidipiini

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevien ei-kliinisten konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Pitkäkestoisissa, rotilla ja koirilla tehdyissä tutkimuksissa havaitut vaikutukset johtuivat, suoraan tai epäsuorasti, suurten kalsiumkanavansalpaaja-annosten tunnetuista vaikutuksista; ne heijastavat pääasiassa liiallista farmakodynaamista vaikutusta.

Lerkanidipiinihoito ei vaikuttanut hedelmällisyyteen tai yleiseen lisääntymiskykyyn rotilla, mutta suuret annokset aiheuttivat alkioiden menetyksiä (ennen ja jälkeen kiinnittymisen) ja viivästyttivät sikiön kehitystä. Rotilla ja kaneilla ei havaittu teratogeenisia vaikutuksia, mutta muiden dihydropyridiinin on havaittu olevan teratogeenisia eläimillä. Kun suuria annoksia (12 mg/kg/vrk) lerkanidipiiniä annettiin synnytyksen aikana, aiheutui synnytyshäiriöitä.

Lerkanidipiinin ja/tai sen metaboliittien jakautumista tiineissä eläimissä ja niiden erittymistä rintamaitoon ei ole tutkittu.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Tabletoidin*

povidoni K30  
maleiinihappo  
natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A  
laktoosimonohydraatti  
natriumstearyylifumaraatti

#### *Kalvopäällyste*

hypromelloosi  
titaanidioksidi (E171)  
talkki  
makrogoli 6000

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpipainopakkaukset (OPA/Al/PVC-Al-folio): 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia kotelossa.

Läpipainopakkaukset (OPA/Al/PVC-Al-folio), kalenteripakkaus 14, 28, 56 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia kotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Tukholma, Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

31009

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 23.7.2013

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 28.7.2018

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.12.2019



## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enalapril/Lercanidipine Krka 10 mg/10 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg enalaprilmaleat (motsvarande 7,64 mg enalapril) och 10 mg lercanidipinhydroklorid (motsvarande 9,44 mg lercanidipin).

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat

Varje filmdragerad tablett innehåller 317 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

De filmdragerade tabletterna är vita, runda, lätt bikonvexa med fasade kanter, tablett diameter 10 mm.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni hos patienter med otillräcklig blodtrycks kontroll med enbart lercanidipin 10 mg.

Fast kombination Enalapril/Lercanidipin Krka 10 mg/10 mg ska inte användas för initial behandling av hypertoni.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Patienter med otillräcklig blodtrycks kontroll av enbart lercanidipin 10 mg kan antingen titreras upp till lercanidipin 20 mg i monoterapi eller bytas till en fast kombination av Enalapril/Lercanidipin Krka 10 mg/10 mg.

Individuell dositering med komponenterna kan rekommenderas. När det är kliniskt lämpligt, kan ett direkt byte från monoterapi till den fasta kombinationen övervägas.

Den rekommenderade dosen är en tablett en gång dagligen minst 15 minuter innan en måltid.

#### *Äldre patienter*

Dosen bör bero på patientens njurfunktion (se ”Användning vid nedsatt njurfunktion”).

#### *Pediatrik population*

Det finns ingen relevant användning av Enalapril/Lercanidipin Krka för en pediatrik population för indikationen hypertoni.

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Enalapril/Lerkanidipin Krka är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller hos patienter som genomgår hemodialys (se avsnitt 4.3 och 4.4). Särskild försiktighet krävs vid behandlingsstart hos patienter med mild till måttligt (kreatininclearance 30-60 ml/min) nedsatt njurfunktion.

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Enalapril/Lerkanidipin Krka är kontraindicerat vid gravt nedsatt leverfunktion. Särskild försiktighet krävs vid behandlingsstart hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion.

#### Administreringsätt

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet:

- Behandling bör företrädesvis administreras på morgonen minst 15 minuter före frukost.
- Detta läkemedel ska inte administreras med grapefruktjuice (se avsnitt 4.3 och 4.5).

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Enalapril/Lerkanidipin Krka skall inte tas vid:

- Överkänslighet mot en ACE-hämmare eller dihydropyridinkalciumkanalblockerare eller mot någon annan beståndsdel i detta läkemedel
- Anamnes på angioödem i samband med behandling med ACE-hämmare
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- Utflödeshinder i vänsterkammare, inklusive aortastenos
- Obehandlad hjärtsvikt
- Instabil angina pectoris
- Inom en månad efter en hjärtinfarkt
- Gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min), inklusive patienter som genomgår hemodialys
- Gravt nedsatt leverfunktion
- Samtidigt intag av:
  - starka hämmare av CYP3A4 (se avsnitt 4.5)
  - ciklosporin (se avsnitt 4.5)
  - grapefruktjuice (se avsnitt 4.5)
- Samtidig användning av Enalapril/Lerkanidipin Krka och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se avsnitt 4.5 och 5.1).
- Samtidig behandling med sakubitril/valsartan. Behandling med Enalapril/Lerkanidipin Krka får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan (se även avsnitt 4.4 och 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Symptomatisk hypotoni

Symptomatisk hypotoni ses sällan hos hypertensiva patienter utan komplikationer. Hos hypertensiva patienter som får enalapril är det mer troligt att symptomatisk hypotoni uppkommer om patienten har blivit uttorkad, t.ex. av diuretikabehandling, restriktivt saltintag via födan, dialys, diarré eller kräkningar (se avsnitt 4.5). Hos patienter med hjärtsvikt, med eller utan samtidig nedsatt njurfunktion, har symptomatisk hypotoni observerats. Denna uppstår mest sannolikt hos patienter med mer allvarliga

former av hjärtsvikt, som visar sig i användning av höga doser av loopdiuretika, hyponatremi eller funktionellt nedsatt njurfunktion. Hos dessa patienter bör behandlingen inledas under medicinsk övervakning, och patienten bör följas noggrant när dosen av enalapril och/eller diuretika ändras. Liknande försiktighetsmått kan vara befogade för patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom, hos vilka ett kraftigt blodtrycksfall skulle kunna resultera i en hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse.

Om hypotoni uppkommer, bör patienter placeras i liggande ställning och om nödvändigt få en intravenös infusion av vanlig saltlösning. Ett övergående hypotensivt svar är inte en kontraindikation för fortsatt dosering, utan denna kan vanligtvis ges utan problem när blodtrycket stigit efter volymökning.

Hos vissa patienter med hjärtsvikt som har normalt eller lågt blodtryck, kan enalapril orsaka en ytterligare sänkning av det systemiska blodtrycket. Denna effekt är förutsedd och är vanligtvis inte skäl till att upphöra med behandlingen. Om hypotonin blir symptomatisk, kan en dosreduktion och/eller utsättning av diuretika och/eller enalapril bli nödvändig.

#### Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

#### Primär aldosteronism

Patienter med primär aldosteronism svarar i allmänhet inte på blodtryckssänkande läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensinsystemet. Därför rekommenderas inte användning av detta läkemedel.

#### Sick-sinussyndrom

Lerkanidipin bör ges med försiktighet till patienter med sick sinussyndrom (utan pacemaker).

#### Nedsatt vänsterkammarfunktion och ischemisk hjärtsjukdom

Försiktighet skall iakttas vid behandling av patienter med nedsatt vänsterkammarfunktion med kalciumkanalblockerare, även om kontrollerade hemodynamiska studier inte visat försämring av kammarfunktionen. Vissa kortverkande dihydropyridinderivat kan vara förenade med ökad kardiovaskulär risk hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom. Även om lerkanidipin är långtidsverkande, skall försiktighet iakttas vid behandling av dessa patienter.

Vissa dihydropyridinderivat kan i sällsynta fall orsaka bröstsmärta eller angina pectoris. I mycket sällsynta fall kan patienter som redan lider av angina pectoris drabbas av tätare, svårare eller mer långdragna attacker. Enstaka fall av hjärtinfarkt har rapporterats (se avsnitt 4.8).

#### Nedsatt njurfunktion

Särskild försiktighet krävs när behandling påbörjas med enalapril hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion. Rutinmässig kontroll av kalium och kreatinin är en del av den normala medicinska behandlingen av dessa patienter.

Njursvikt har rapporterats i samband med enalapril och har huvudsakligen förekommit hos patienter med allvarlig hjärtsvikt eller bakomliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos. Om den upptäcks snabbt och behandlas korrekt, är njursvikt i samband med enalaprilbehandling vanligtvis reversibel.

Vissa hypertensiva patienter utan uppenbar tidigare njursjukdom, har utvecklat ökning av blodurea och serumkreatinin när enalapril givits samtidigt med ett diuretikum. Dosminskning av enalapril och/eller utsättning av diuretikum kan bli nödvändig. Eventuell förekomst av underliggande njurartärstenos skall beaktas (se avsnitt 4.4 *Renovaskulär hypertoni*).

#### Renovaskulär hypertoni

En ökad risk för hypotoni och njurinsufficiens föreligger när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en ensam fungerande njure behandlas med ACE-hämmare. Förlust av njurfunktion kan ske med endast små förändringar av serumkreatinin. Hos dessa patienter bör behandlingen inledas under noggrann medicinsk övervakning, med låga doser, försiktig titrering och övervakning av njurfunktion.

#### Njurtransplantation

Det finns ingen erfarenhet av administrering av lerkanidipin eller enalapril till nyligen njurtransplanterade patienter. Behandling med Enalapril/Lerkanidipin Krka rekommenderas därför inte.

#### Leversvikt

Den blodtryckssänkande effekten hos lerkanidipin kan vara förhöjd hos patienter med nedsatt leverfunktion.

I sällsynta fall har ACE-hämmare associerats med ett syndrom som inleds med kolestatisk gulsot eller hepatit och utvecklas till fulminant hepatisk nekros och (ibland) död. Mekanismen bakom detta syndrom är inte känd. Patienter som får ACE-hämmare och som utvecklar gulsot eller starkt förhöjda leverenzymmer bör avsluta behandlingen med ACE-hämmare och få lämplig medicinsk uppföljning.

#### Neutropeni/agranulocytos

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som får ACE-hämmare. Hos patienter som har normal njurfunktion och som saknar andra komplicerande faktorer uppkommer sällan neutropeni. Enalapril bör användas med extrem försiktighet hos patienter med kollagen vaskulär sjukdom, immunosuppressiv behandling, behandling med allopurinol eller prokainamid, eller en kombination av dessa komplicerande faktorer, särskilt om tidigare nedsatt njurfunktion föreligger. Vissa av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner som i några fall inte svarade på intensiv antibiotikabehandling. Om enalapril används till sådana patienter, bör halten av vita blodkroppar kontrolleras regelbundet och patienten uppmanas att rapportera alla tecken på infektion.

#### Överkänslighet/angioödem

Angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, stämband och/eller struphuvud har rapporterats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare, inklusive enalapril. Detta kan uppkomma när som helst under behandlingen. I sådana fall ska enalapril genast sättas ut och lämplig övervakning inledas, för att fullständig tillbakagång av symptomen ska kunna säkerställas innan patienten skrivs ut. Även för patienter utan andnöd och där svullnaden är begränsad till tungan, kan förlängd observationsperiod behövas, eftersom behandling med antihistaminer och kortikosteroider kan vara otillräcklig.

I mycket sällsynta fall har dödsfall på grund av angioödem som involverar struphuvudet eller tungan rapporterats. Det är troligt att patienter hos vilka tungan, stämbanden eller struphuvudet involveras får luftvägsobstruktion, speciellt om de tidigare genomgått luftvägskirurgi. När tungan, stämbanden eller struphuvudet är påverkade, finns risk för luftväghinder. Adekvat terapi, som kan inkludera subkutan adrenalinlösning 1:1000 (0,3 till 0,5 ml), och/eller åtgärder för att säkerställa öppen luftväg hos patienten skall genast vidtas.

Svarta patienter som får ACE-hämmare har rapporterats ha en högre incidens av angioödem jämfört med icke svarta.

Patienter med anamnes på angioödem utan samband med behandling med ACE-hämmare, kan löpa en högre risk för att utveckla angioödem vid användning av en ACE-hämmare (se också avsnitt 4.3).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och sakubitri/valsartan är kontraindicerad på grund av den ökade risken för angioödem. Behandling med sakubitri/valsartan får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av Enalapril/Lerkanidipin Krka. Behandling med Enalapril/Lerkanidipin Krka får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitri/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (t.ex. svullnad i luftvägarna eller tungan, med eller utan försämrad andning) (se avsnitt 4.5). Försiktighet bör iaktas när behandling med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin påbörjas hos en patient som redan behandlas med en ACE-hämmare.

#### Anafylaktoida reaktioner vid hyposensibilisering med insektsgift

I sällsynta fall har patienter som får ACE-hämmare vid hyposensibilisering med hymenoptera gift upplevt livshotande anafylaktoida reaktioner. Dessa reaktioner undveks genom att göra ett tillfälligt uppehåll i behandlingen med ACE-hämmare före varje hyposensibilisering.

#### Anafylaktoida reaktioner vid LDL-afäres

I sällsynta fall har patienter som får ACE-hämmare vid low density lipoprotein(LDL)-afäres med dextransulfat upplevt livshotande anafylaktoida reaktioner. Dessa reaktioner undveks genom att göra ett tillfälligt uppehåll i behandlingen med ACE-hämmare före varje afäres.

#### Hypoglykemi

Diabetespatienter som behandlas med perorala antidiabetika eller insulin och som inleder behandling med en ACE-hämmare, bör uppmanas att noggrant kontrollera hypoglykemi, speciellt under den första månaden med kombinerad behandling (se avsnitt 4.5.)

#### Hosta

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Karakteristiskt för hostan är att den är icke-produktiv, ihållande och upphör efter det att terapin avbrutits. ACE-hämmarinducerad hosta bör beaktas som en tänkbar differentialdiagnos vid hosta.

#### Kirurgi/anestesi

Enalapril blockerar bildningen av angiotensin II sekundärt till kompensatorisk reninfrisättning hos patienter som genomgår större operationer eller ges anestesi med medel som framkallar hypotoni. Om hypotoni uppkommer och anses bero på denna mekanism, kan den korrigeras genom volymexpansion.

#### Hyperkalemi

ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi på grund av att de hämmar frisättningen av aldosteron. Effekten är oftast inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. Riskfaktorer för att utveckla hyperkalemi inkluderar: njurinsufficiens, nedsättning av njurfunktionen, ålder (> 70 år), diabetes mellitus, interkurrenta tillstånd, speciellt dehydrering, akut hjärtdkompensation, metabolisk acidosis och samtidig användning av kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumsupplement eller saltersättningsmedel som innehåller kalium, eller andra läkemedel som associeras med ökning av serumkalium (t.ex. heparin, trimetoprim eller kotrimoxazol, också känt som trimetoprim/sulfametoxazol), och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare. Användning av kaliumsupplement, kaliumsparande diuretika eller saltersättningsmedel som innehåller kalium kan leda till en påtaglig ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hyperkalemi kan orsaka allvarliga och ibland fatala arytmier. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptor-blockerare bör användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion bör monitoreras. Om samtidig användning av enalapril och något av ovan nämnda medel bedöms vara lämpligt, bör de användas med försiktighet och med frekvent övervakning av serumkalium (se avsnitt 4.5).

### Litium

Kombinationen av litium och enalapril rekommenderas generellt inte (se avsnitt 4.5).

### CYP 3A4-inducerare

CYP 3A4 inducerare som antiepileptika (t.ex. fenytoin, karbamazepin) och rifampicin kan reducera plasmanivåer av lerkandipin och därmed kan lerkandipins effekt bli lägre än väntat (se avsnitt 4.5).

### Etniska skillnader

Liksom med andra ACE-hämmare är enalapril uppenbarligen mindre effektivt för att sänka blodtrycket hos svarta människor än hos icke-svarta, möjligen på grund av en högre prevalens av låg-renintillstånd hos den svarta hypertensiva populationen.

### Graviditet

Enalapril/Lerkandipin Krka rekommenderas inte under graviditet.

Behandling med ACE-hämmare, som enalapril, bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Användning av lerkandipin rekommenderas inte heller under graviditet eller hos kvinnor som planerar att bli gravida (se avsnitt 4.6).

### Amning

Användning av Enalapril/Lerkandipin Krka rekommenderas inte under amning (se avsnitt 4.6).

### Pediatrik population

Säkerhet och effekt av denna kombination har inte dokumenterats hos barn.

### Alkohol

Alkohol bör undvikas eftersom det kan förstärka effekten av vasodilaterande, antihypertensiva läkemedel (se avsnitt 4.5).

### Laktos

Enalapril/Lerkandipin Krka innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

### Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Den antihypertensiva effekten av Enalapril/Lerkandipin Krka kan potentieras av andra blodtryckssänkande läkemedel så som diuretika, betablockerare, alfablockerare och andra substanser.

Dessutom har följande interaktioner observerats med en eller flera beståndsdelar i den kombinerade produkten.

### ***Enalaprilmaleat***

#### Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

#### Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium

ACE-hämmare minskar diuretika-inducerad kaliumförlust. Även om serumkalium oftast stannar inom normala gränser så kan hyperkalemi inträffa hos vissa patienter som behandlas med enalapril. Behandling med kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium kan leda till en signifikant ökning av serumkalium. Försiktighet bör även iaktas när Enalapril/Lerkanidipin Krka ges samtidigt med andra läkemedel som ökar serumkalium, såsom trimetoprim och kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) eftersom trimetoprim är känt för att fungera som kaliumsparande diuretikum liksom amilorid. Kombinationen av Enalapril/Lerkanidipin Krka med ovan nämnda läkemedel rekommenderas därför inte. Om samtidig användning är indicerad på grund av påvisad hypokalemi, bör de användas med försiktighet och med frekvent monitorering av serumkalium (se avsnitt 4.4).

#### Litium

Reversibla ökning av serumlitium-koncentrationer och toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium och ACE-hämmare. Samtidig användning av tiaziddiuretika kan ytterligare öka nivåerna av litium och öka risken för litiumtoxicitet med ACE-hämmare. Användning av enalapril tillsammans med litium rekommenderas inte, men om kombinationen visar sig vara nödvändig, bör noggrann kontroll av serumlitiumnivåer göras (se avsnitt 4.4).

#### Antidiabetika

Epidemiologiska studier antyder att samtidig användning av ACE-hämmare och antidiabetika (insulin, perorala hypoglykemiska medel) kan orsaka en ökad blodglukossänkande effekt och därmed risk för hypoglykemi. Detta fenomen tycktes vara mer sannolikt förekommande under de första veckorna av kombinerad behandling och hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 4.8).

#### Diuretika (tiazider eller loopdiuretika)

Tidigare behandling med höga doser diuretika kan förorsaka vätskebrist och leda till en ökad risk för hypotoni vid behandlingsstart med enalapril (se avsnitt 4.4). De hypotensiva effekterna kan reduceras genom att diuretikabehandlingen avbryts, genom volymökning eller saltintag eller genom att enalaprilbehandlingen inleds med låga doser.

#### Andra blodtryckssänkande medel

Samtidig användning av dessa medel kan förstärka de hypotensiva effekterna av enalapril. Samtidig användning av nitroglycerin och andra nitrater, eller andra vasodilaterare, kan sänka blodtrycket ytterligare.

#### Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive selektiva cyklooxygenas-2 (COX-2) hämmare

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs) inklusive selektiva cyklooxygenas-2 hämmare (COX-2 hämmare) kan minska effekten av diuretika och andra antihypertensiva läkemedel. Därför kan den antihypertensiva effekten av angiotensin II-receptorantagonister eller ACE-hämmare dämpas av NSAID, inklusive selektiva COX-2-hämmare.

Samtidig administrering av NSAID (inklusive COX-2-hämmare) och angiotensin II-receptorantagonister eller ACE-hämmare har en additiv effekt på ökningen av serumkalium och kan resultera i en försämring av njurfunktionen. Dessa effekter är vanligtvis reversibla. Akut njursvikt kan förekomma i sällsynta fall, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion (såsom äldre eller patienter med minskad blodvolym, inklusive patienter med diuretika-behandling). Kombinationen bör därför

administreras med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion. Patienterna ska vara adekvat hydrerade och uppföljning av njurfunktionen bör övervägas efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

#### Alkohol

Alkohol förstärker den hypotensiva effekten av ACE-hämmare.

#### Tricykliska antidepressiva/antipsykotika/anestetika/narkotika

Bruk av vissa anestetiska läkemedel, tricykliska antidepressiva och antipsykotika tillsammans med ACE-hämmare kan ge ytterligare minskning av blodtrycket (se avsnitt 4.4).

#### Sympatomimetika

Sympatomimetika kan minska den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare.

#### Acetylsalicylsyra, trombolytika och betablockerare

Enalapril kan administreras säkert samtidigt med acetylsalicylsyra (vid kardiologiska profylaxdoser), trombolytika och betablockerare.

#### Sakubitril/valsartan

Samtidig behandling med ACE-hämmare och sakubitril/valsartan är kontraindicerad eftersom detta ökar risken för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### mTOR-hämmare (t ex sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Samtidig behandling med ACE-hämmare och mTOR-hämmare (t ex sirolimus, everolimus, temsirolimus) kan leda till en ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

#### Vildagliptin

Samtidig behandling med ACE-hämmare och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

#### Racekadotril

ACE-hämmare (t.ex. perindopril) är kända att orsaka angioödem. Samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril (ett läkemedel som används för att lindra akut diarré) kan leda till en ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

#### Ciklosporin

Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och ciklosporin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

#### Heparin

Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och heparin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

#### Kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)

Patienter som får samtidig behandling med kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) kan löpa ökad risk för hyperkalemi (se avsnitt 4.4).

#### Guld

Vasomotoriska reaktioner (symtom innefattar ansiktsrodnad, illamående, kräkningar och hypotoni) har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlats med guld i injektionsform (natriumaurotiomalat) samtidigt med en ACE-hämmare, inklusive enalapril.

#### ***Lerkanidipin***



### CYP3A4-hämmare

Det är känt att lerkanidipin metaboliseras via CYP 3A4 enzym och därför kan samtidig administrering av CYP 3A4-hämmare interagera med lerkanidipins metabolism och eliminering.

Samtidig behandling med lerkanidipin och starka hämmare av CYP 3A4 (t.ex. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, erytromycin, troleandomycin) är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

En interaktionsstudie med en stark CYP 3A4 hämmare, ketokonazol, visade en avsevärd ökning av lerkanidipin plasmanivåer (en ökning med 15 gånger av AUC och 8 gånger av  $C_{max}$  för eutomer S-lerkanidipin).

### Ciklosporin

Ciklosporin och lerkanidipin bör inte administreras samtidigt (se avsnitt 4.3).

Ökade plasmanivåer av både lerkanidipin och ciklosporin har observerats efter samtidig tillförsel. En studie med unga, friska frivilliga har visat att när ciklosporin administrerades 3 timmar efter lerkanidipin ändrades inte lerkanidipins plasmanivåer, medan ciklosporins AUC ökade med 27 %. Samtidig administrering av lerkanidipin och ciklosporin har dock orsakat en trefaldig ökning av lerkanidipins plasmanivåer och en 21 % ökning av ciklosporins AUC.

### Grapefruktjuice

Lerkanidipin bör inte tas tillsammans med grapefruktjuice (se avsnitt 4.3).

Liksom andra dihydropyridinderivat är lerkanidipin känsligt för hämning av metabolismen orsakad av grapefruktjuice vilket leder till ökad systemisk tillgänglighet av lerkanidipin och ökad hypotensiv effekt.

### Alkohol

Alkohol bör undvikas eftersom det kan förstärka effekten av vasodilaterande, antihypertensiva läkemedel (se avsnitt 4.4).

### CYP3A4-substrat

Försiktighet bör iakttagas när lerkanidipin administreras tillsammans med andra substrat till CYP 3A4, såsom terfenadin, astemizol, antiarytmika av klass III som t.ex. amiodaron, kinidin.

### CYP3A4-inducerare

Samtidig tillförsel av lerkanidipin och CYP3A4 inducerare såsom antiepileptika (t.ex. fenytoin, karbamazepin) och rifampicin bör genomföras med försiktighet eftersom den antihypertensiva effekten kan reduceras och blodtrycket bör därför övervakas oftare än normalt.

### Digoxin

Samtidig tillförsel av 20 mg lerkanidipin hos patienter som under lång tid behandlades med beta-metyldigoxin visade inga tecken på farmakokinetisk interaktion. Friska frivilliga som behandlades med digoxin efter administration av 20 mg lerkanidipin visade en genomsnittlig ökning med 33 % av digoxins  $C_{max}$  medan AUC och njureliminering inte ändrades signifikant. Patienter som samtidigt behandlas med digoxin bör stå under noggrann klinisk observation för att upptäcka tecken på toxiska effekter av digoxin.

### Midazolam

När en dos på 20 mg gavs tillsammans med midazolam peroralt till äldre frivilliga ökade lerkanidipins absorption (med ca 40 %) och absorptionshastigheten minskades ( $t_{max}$  försenades från 1,75 till 3 timmar). Midazolamkoncentrationen ändrades inte.

### Metoprolol

När lerkanidipin administrerades tillsammans med metoprolol, en beta-blockerare som elimineras huvudsakligen via levern, var metoprolols biotillgänglighet oförändrad samtidigt som lerkanidipins reducerades med 50 %. Denna effekt kan bero på minskningen av blodflödet i levern som orsakas av

beta-blockerare och kan därför uppstå med andra läkemedel i samma klass. Följaktligen kan lerkandipin administreras säkert tillsammans med beta-adrenoceptor blockerande läkemedel.

#### Cimetidin

Samtidig tillförsel av en daglig dos cimetidin på 800 mg orsakar inga signifikanta förändringar av lerkandipinnivåerna i plasma men försiktighet skall iakttagas vid högre doser eftersom biotillgängligheten och den blodtryckssänkande effekten hos lerkandipin kan öka.

#### Fluoxetin

En interaktionsstudie med fluoxetin (en hämmare av CYP 2D6 och CYP 3A4) utförd på friska frivilliga i åldern 65 ±7 år (medelvärde ± SD) gav ingen relevant förändring av lerkandipins farmakokinetik.

#### Simvastatin

När en dos på 20 mg lerkandipin administrerades upprepade gånger tillsammans med 40 mg simvastatin ändrades inte lerkandipins AUC signifikant, medan simvastatin AUC ökade med 56 % och dess aktiva metabolit beta-hydroxyacid med 28 %. Det är inte troligt att sådana ändringar har klinisk relevans. Ingen interaktion förväntas när lerkandipin administreras på morgonen och simvastatin på kvällen, såsom indikerats för sådana läkemedel.

#### Warfarin

Samtidig administrering av 20 mg lerkandipin till fastande friska frivilliga påverkade inte farmakokinetiken för warfarin.

#### Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

##### *Enalapril*

ACE-hämmare (enalapril) bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). ACE-hämmare (enalapril) är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas.

Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att exponering för behandling med ACE-hämmare under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3). Oligohydramnios hos modern, som troligtvis tyder på nedsatt njurfunktion hos fostret, har förekommit och kan resultera i kontrakturer av extremiteter, kranofacials deformationer och hypoplastisk utveckling av lungorna.

Om exponering för ACE-hämmare förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

### *Lerkanidipin*

Djurstudier har inte visat teratogena effekter, men dessa har observerats med andra dihydropyridinsubstanser.

Det finns inga data från användning av lerkanidipin hos gravida kvinnor därför rekommenderas inte lerkanidipin under graviditet eller hos kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

### *Enalapril och lerkanidipin*

Det finns inga eller begränsade data för användning av enalaprilmaleat och lerkanidipin hos gravida kvinnor. Djurstudier är otillräckliga med avseende på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Enalapril/Lerkanidipin Krka ska inte användas under graviditetens andra och tredje trimester. Det rekommenderas inte under graviditetens första trimester och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

### Amning

#### *Enalapril*

Begränsade farmakokinetiska data visar på mycket låga koncentrationer i modersmjölk (se avsnitt 5.2). Trots att dessa koncentrationer förefaller vara kliniskt irrelevanta, rekommenderas inte användning av Enalapril/Lerkanidipin Krka vid amning av prematura barn eller under de närmsta veckorna efter förlossningen, på grund av möjlig risk för kardiovaskulära och renala effekter samt bristande klinisk erfarenhet. I fall med äldre spädbarn kan användning av Enalapril/Lerkanidipin Krka hos en ammande moder övervägas om behandlingen är nödvändig för modern och barnet följs upp med avseende på biverkningar.

#### *Lerkanidipin*

Det är okänt om lerkanidipin utsöndras i bröstmjölk.

### *Enalapril och lerkanidipin*

Följaktigen rekommenderas inte användning av Enalapril/Lerkanidipin Krka under amning.

### Fertilitet

Reversibla biokemiska förändringar som kan försämra befruktningen har noterats i huvudet på spermier hos vissa patienter som har behandlats med kanalblockerare. I de fall upprepade försök till *in vitro*-fertilisering misslyckas och där ingen annan förklaring kan hittas, bör möjligheten av kalciumkanalblockerare som orsak övervägas.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Enalapril/Lerkanidipin Krka har liten påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Försiktighet bör dock iakttagas eftersom yrsel, asteni, trötthet och i sällsynta fall somnolens kan förekomma (se avsnitt 4.8).

## **4.8 Biverkningar**

### Summering av säkerhetsprofilen

Säkerheten för lerkanidipin har utvärderats i fem dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studier och i två öppna långsiktiga förlängningsfaser. Totalt hade 1 141 patienter fått enalapril och lerkanidipin. De oönskade effekterna som observerats med kombinationsterapi har varit liknande som de som tidigare har observerats när den ena eller den andra komponenten har givits i monoterapi. De vanligast rapporterade biverkningarna under behandling med lerkanidipin var hosta (4,03 %), yrsel (1,67 %) och huvudvärk (1,67 %).

#### Biverkningstabell

I tabellen nedan listas biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar med enalapril och lerkanidipin, och för vilka det finns ett rimligt orsakssamband, efter MedDRA systemorganklass och efter frekvens: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<b>Organsystem</b>	<b>Vanliga (<math>\geq 1/100</math> till &lt; 1/10)</b>	<b>Mindre vanliga (<math>\geq 1/1000</math> till &lt; 1/100)</b>	<b>Sällsynta (<math>\geq 1/10\ 000</math> till &lt; 1/1000)</b>
<i>Blodet och lymfsystemet</i>		Trombocytopeni	Sänknings av hemoglobin
<i>Immunsystemet</i>			Överkänslighet
<i>Metabolism och nutrition</i>		Hyperkalemi	
<i>Psykiska störningar</i>		Ångest	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Yrsel, huvudvärk	Postural yrsel	
<i>Öron och balansorgan</i>		Vertigo	Tinnitus
<i>Hjärtat</i>		Palpitationer, takykardi	
<i>Blodkärl</i>		Rodnad, hypotension	Cirkulationskollaps
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Hosta		Torr hals, orofaryngeal smärta
<i>Mag-tarmkanalen</i>		Buksmärta, förstoppning, illamående	Dyspepsi, läppödem, tungstörning, diarré, muntorrhet, gingivit
<i>Lever och gallvägar</i>		Förhöjt ALAT, förhöjt ASAT	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Erytema	Angioödem, ansiktssvullnad, dermatit, hudutslag, urtikaria
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>		Artralgi	
<i>Njurar och urinvägar</i>		Pollakiuri	Nokturi, polyuri
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>			Erektill dysfunktion
<i>Allmänna symptom</i>		Trötthet, asteni,	

<i>och/eller symptom vid administreringsstället</i>		sjukdomskänsla, perifera ödem	
---	--	-------------------------------	--

*Biverkningar som endast förekommer hos en patient rapporteras under den sällsynta frekvensen.*

Ytterligare information om de enskilda komponenterna

### Enalapril i monoterapi

De biverkningar som rapporterats för enalapril är:

#### *Blodet och lymfsystemet:*

Mindre vanliga: anemi (inklusive aplastisk och hemolytisk)

Sällsynta: neutropeni, sänkningar av hemoglobin, sänkningar av hematokrit, trombocytopeni, agranulocytos, benmärgsdepression, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmuna sjukdomar

#### *Endokrina systemet:*

Ingen känd frekvens: tillstånd med inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH)

#### *Metabolism och nutrition:*

Mindre vanliga: hypoglykemi (se avsnitt 4.4)

#### *Psykiska störningar:*

Vanliga: depression

Mindre vanliga: förvirring, somnolens, insomni, nervositet, vertigo

Sällsynta: drömstörningar, sömnstörningar

#### *Centrala och perifera nervsystemet:*

Mycket vanliga: yrsel

Vanliga: huvudvärk

Mindre vanliga: parestesi

#### *Ögon:*

Mycket vanliga: dimsyn

#### *Hjärtat:*

Vanliga: arytm, angina pectoris, takykardi, bröstsmärta

Mindre vanliga: palpitationer, hjärtinfarkt, möjligtvis sekundär till uttalad hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)

#### *Blodkärl:*

Vanliga: hypotoni (inklusive ortostatisk hypotoni), synkopé, cerebrovasikulär händelse\*, möjligtvis sekundär till uttalad hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)

Mindre vanliga: rodnad, ortostatisk hypotension

Sällsynta: Raynauds fenomen

\*Incidenstalen var jämförbara med de för placebo- och aktiv kontrollgrupp i de kliniska prövningarna.

#### *Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:*

Mycket vanliga: hosta

Vanliga: dyspné

Mindre vanliga: rinorré, halsont och heshet, bronkospasm/astma

Sällsynta: lunginfiltrat, rinit, allergisk alveolit/eosinofil pneumoni

#### *Mag-tarmkanalen:*

Mycket vanliga: illamående

Vanliga: diarré, buksmärta, dysgeusi

Mindre vanliga: ileus, pankreatit, kräkning, dyspepsi, förstoppning, anorexi, magirritation, muntorrhet, magsår

Sällsynta: stomatit, aftös stomatit, glossit

Mycket sällsynta: intestinalt angioödem

#### *Lever och gallvägar:*

Sällsynta: leversvikt, hepatit – antingen hepatocellulär eller kolestatisk, hepatit inklusive nekros, kolestas (inklusive gulsot)

#### *Hud och subkutan vävnad:*

Vanliga: utslag, överkänslighet/angioneurotiskt ödem: angioneurotiskt ödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, stämband och/eller struphuvud har rapporterats (se avsnitt 4.4)

Mindre vanliga: hyperhidros, pruritus, urtikaria, alopeci

Sällsynta: erythema multiforme, Steven-Johnsons syndrom, exfoliativ dermatit, toxisk epidermal nekrolys, pemfigus, erythrodermi

Ett symptomkomplex har rapporterats vilket kan inkludera några eller alla av följande symptom: feber, serosit, vaskulit, myalgi/myosit, artralgi/artrit, positiva antinukleära antikroppar (ANA), förhöjd sänka, eosinofili och leukocytos. Utslag, fotosensitivitet eller andra dermatologiska yttringar kan förekomma.

#### *Njurar och urinvägar:*

Mindre vanliga: nedsatt njurfunktion, njursvikt, proteinuri

Sällsynta: oliguri

#### *Reproduktionsorgan och bröstkörtel:*

Mindre vanliga: erektil dysfunktion

Sällsynta: gynekomasti

#### *Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället:*

Mycket vanliga: asteni

Vanliga: trötthet

Mindre vanliga: muskelkramper, rodnad, tinnitus, sjukdomskänsla, feber

#### *Undersökningar:*

Vanliga: hyperkalemi, ökning av serumkreatinin

Mindre vanliga: ökning av blodurea, hyponatremi

Sällsynta: förhöjda leverenzymmer, förhöjt serumbilirubin

#### *Lerkanidipin i monoterapi*

De vanligaste biverkningarna som har rapporterats i kontrollerade kliniska studier var huvudvärk, yrsel, perifera ödem, takykardi, palpitationer och rodnad, vilka alla förekom hos mindre än 1 % av patienterna.

#### *Immunsystemet:*

Väldigt sällsynta: överkänslighet

#### *Psykiska störningar:*

Sällsynta: somnolens

*Centrala och perifera nervsystemet:*

Mindre vanliga: huvudvärk, yrsel

*Hjärtat:*

Mindre vanliga: takykardi, palpitationer

Sällsynta: angina pectoris

*Blodkärl:*

Mindre vanliga: rodnad

Väldigt sällsynta: synkopé

*Mag-tarmkanalen:*

Sällsynta: illamående, dyspepsi, diarré, buksmärta, kräkningar

*Hud och subkutan vävnad:*

Sällsynta: hudutslag

*Muskuloskeletala systemet och bindväv:*

Sällsynta: myalgi

*Njurar och urinvägar:*

Sällsynta: polyuri

*Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället:*

Mindre vanliga: perifera ödem

Sällsynta: asteni, trötthet

Från spontana rapporter efter marknadsföring har följande biverkningar rapporterats i mycket sällsynta fall (< 1/10 000): gingival hypertrofi, reversibla ökningar i serumnivåer av levertransaminaser, hypotoni, urinfrekvens och bröstsmärta.

Vissa dihydropyridiner kan i sällsynta fall orsaka bröstsmärta eller angina pectoris. I mycket sällsynta fall kan patienter som redan lider av angina pectoris uppleva ökad frekvens, varaktighet eller svårighetsgrad av dessa attacker. Enstaka fall av hjärtinfarkt kan förekomma.

Lerkanidipin verkar inte ha någon negativ effekt på blodsocker eller serumlipidnivåer.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Efter marknadsföring har några fall rapporterats av avsiktliga överdoseringar som har krävt sjukhusvård med administrering av enalapril/lerkanidipin i doser från 100 mg upp till 1000 mg var. De rapporterade symptomen (minskat systoliskt blodtryck, bradykardi, rastlöshet, somnolens och

flanksmärta) kan också bero på samtidig administrering av höga doser av andra läkemedel (t.ex. betablockerare).

#### Symtom på överdos med enalapril eller lerkanidipin enskilt:

De mest framträdande effekterna som hittills rapporterats vid överdosering med enalapril är uttalad hypotoni (som uppkommer cirka sex timmar efter intag av tablettorna) samtidigt med blockad av renin-angiotensin-systemet och stupor.

Symptom som associeras med överdosering av ACE-hämmare inkluderar cirkulatorisk chock, elektrolyttrubbningar, njursvikt, hyperventilering, takykardi, palpitationer, bradykardi, yrsel, ångest och hosta. Serumnivåer av enalaprilat 100 och 200 gånger högre än normalt efter terapeutiska doser har rapporterats efter intag av 300 mg respektive 440 mg enalapril.

I likhet med andra dihydropyridiner, kan överdos med lerkanidipin förväntas orsaka överdriven perifer vasodilation med markant hypotoni och reflextakykardi.

#### Behandling av fall med överdos med enalapril eller lerkanidipin enskilt:

Rekommenderad behandling vid överdosering med enalapril är intravenös infusion av vanlig saltlösning. Om hypotoni uppkommer bör patienten placeras i chockposition. Om tillgängligt kan behandling med angiotensin II-infusion och/eller intravenösa katekolaminer också övervägas. Om intaget av tablettor skett nyligen skall åtgärder vidtas för att avlägsna enalaprilmaleat (t.ex. kräkning, magpumpning, administrering av absorbenter eller natriumsulfat). Enalaprilat kan avlägsnas från cirkulationen via hemodialys (se avsnitt 4.4). Behandling med pacemaker är indicerat vid terapiresistent bradykardi. Vitala tecken, serumelektrolyter och kreatininkoncentrationer bör kontrolleras regelbundet.

När det gäller lerkanidipin, i fall vid svår hypotoni, bradykardi och medvetslöshet, kan kardiiovaskulärt stöd vara till hjälp, med intravenöst atropin för att motverka bradykardi.

Med hänsyn till den förlängda farmakologiska effekten hos lerkanidipin, är det viktigt att patientens kardiiovaskulära status kontrolleras under minst 24 timmar efter överdosering. Det finns ingen information om värdet av dialys. Eftersom substansen i hög grad är lipofilt är det mycket osannolikt att plasmanivåerna kommer att indikera varaktigheten på riskfasen. Dialys är sannolikt inte effektivt.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: ACE-hämmare och kalciumkanalblockerare: enalapril och lerkanidipin, ATC-kod: C09BB02

Enalapril/Lerkanidipin Krka är en fast kombination av en ACE-hämmare (enalapril) och en kalciumkanalblockerare (lerkanidipin), två antihypertensiva komponenter med kompletterande verkningsmekanism för att kontrollera blodtrycket hos patienter med essentiell hypertoni.

#### ***Enalapril***

Enalaprilmaleat är maleatsaltet av enalapril, ett derivat av två aminosyror, L-alanin och L-prolin. Angiotensin converting enzyme (ACE) är ett peptidyl-dipeptidas som katalyserar omvandlingen av angiotensin I till pressorsubstansen angiotensin II. Efter absorption hydrolyseras enalapril till enalaprilat som hämmar ACE. Hämning av ACE leder till minskad mängd angiotensin II i plasma, vilket i sin tur leder till ökad reninaktivitet i plasma (på grund av avlägsnad negativ återkoppling på reninfrisättningen) och minskad aldosteronutsöndring.



Eftersom ACE är identiskt med kininas II, kan enalapril också hämma nedbrytningen av bradykinin, en potent vasodepressorpeptid. Betydelsen av denna mekanism för de terapeutiska effekterna av enalapril återstår dock att klargöra.

Även om mekanismen genom vilken enalapril sänker blodtrycket främst tillskrivs hämning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, är enalapril antihypertensivt även hos patienter med låga reninnivåer.

Administrering av enalapril till patienter med hypertoni resulterar i en sänkning av blodtrycket både i liggande och stående ställning, utan att hjärtfrekvensen ökar signifikant.

Symptomatisk postural hypotoni är sällsynt. Hos vissa patienter kan flera veckors behandling krävas för att optimal blodtryckssänkning skall erhållas. Abrupt utsättning av enalapril har inte satts i samband med en snabb stegring av blodtrycket.

Effektiv hämning av ACE-aktivitet erhålls vanligtvis 2 till 4 timmar efter oral administrering av en engångsdos av enalapril. En begynnande sänkning av blodtrycket ses vanligtvis efter en timme och maximal sänkning 4 till 6 timmar efter administrering. Effektens varaktighet är dosberoende, men vid rekommenderade doser har antihypertensiva och hemodynamiska effekter visats kvarstå under minst 24 timmar.

I hemodynamiska studier på patienter med essentiell hypertoni, åtföljdes blodtryckssänkningen av minskad perifer arteriell resistens, ökad hjärtminutvolym och en liten eller ingen förändring av hjärtfrekvensen. Efter administrering av enalapril ökade blodflödet i njurarna, men den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) var oförändrad. Det fanns inga tecken på natrium- eller vätskeretention. Hos patienter med låg GFR före behandlingen ökade dock vanligtvis filtrationshastigheten.

I korttidsstudier på patienter med njursjukdom, med och utan diabetes, sågs minskningar av albuminuri, utsöndring av IgG i urinen och total proteinmängd i urinen efter administrering av enalapril.

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada.

VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

### ***Lerkanidipin***

Lerkanidipin är en kalciumantagonist som tillhör gruppen dihydropyridiner och som hämmar det transmembrana inflödet av kalciumjoner till hjärtmuskler och glatt muskulatur. Dess antihypertensiva verkningsmekanism beror på en direkt relaxerande effekt på glatt muskulatur i blodkärl som därigenom reducerar det totala perifera motståndet. På grund av dess höga membranpartitionskoefficient har lerkanidipin en långvarig antihypertensiv verkan och saknar negativa inotropa effekter på grund av dess höga vaskulära selektivitet.

Eftersom den vasodilatation som lerkanidipin framkallar sätts in gradvis, har akut hypotoni med reflex takyardi sällan observerats hos patienter med hypertoni.

Lerkanidipins antihypertensiva verkan beror huvudsakligen på dess (S)-enantiomer liksom fallet är för andra asymmetriska 1,4-dihydropyridinderivat.

### ***Enalapril/Lerkanidipin***

Kombinationen av dessa substanser har en additiv antihypertensiv effekt, blodtrycket sänks till en högre grad än för de enskilda komponenterna.

I en pivotal fas III, dubbelblind, klinisk tilläggsstudie som genomfördes hos 342 icke-svarande till lerkanidipin 10 mg (definierat som SDBP 95-114 mmHg och SSBP 140-189 mmHg), var minskningen i SSBP dalvärde 5,4 mmHg större med kombinationen enalapril 10 mg/lerkanidipin 10 mg än med lerkanidipin 10 mg enskilt efter 12 veckors dubbelblind behandling (-7,7 mmHg jämfört med -2,3 mmHg,  $p < 0,001$ ). Även minskningen i SDBP var i dalvärde 2,8 mmHg större med kombinationen jämfört med monoterapi (-7,1 mmHg jämfört med -4,3 mmHg,  $p < 0,001$ ). Frekvensen av de som svarade på kombinationsterapi var signifikant högre än med monoterapi: 41 % jämfört med 24 % ( $p < 0,001$ ) för SSBP och 35 % jämfört med 24 % ( $p=0,032$ ) för SDBP. En signifikant högre procent av patienter på kombinationsbehandling upplevde normalisering av SSBP (39 % jämfört med 22 %,  $p < 0,001$ ) och av SDBP (29 % jämfört med 19 %,  $p=0,023$ ) jämfört med patienter på monoterapi. I den öppna långsiktiga uppföljningsfasen i denna studie tilläts en titrering till kombinationen enalapril 20 mg/lerkanidipin 10 mg om BP förblev  $> 140/90$  mmHg: titrering inträffade hos 133/221 patienter och SDBP normaliserades efter titrering i 1/3 av dessa fall.

I en pivotal fas III, dubbelblind, klinisk tilläggsstudie som genomfördes hos 327 icke-svarande till enalapril 20 mg (definierat som SDBP 95-114 mmHg och SSBP 140-189 mmHg), uppnådde patienter med enalapril 20 mg/lerkanidipin 10 mg en signifikant större minskning i SSBP dalvärde jämfört med monoterapi (-9,8 jämfört med -6,7 mmHg,  $p=0,013$ ) och i SDBP dalvärde (-9,2 jämfört med 7,5 mmHg,  $p=0,015$ ). Frekvensen av de som svarade på kombinationsterapi var inte signifikant högre än med monoterapi (53 % jämfört med 43 %,  $p=0,076$  för SDBP och 41 % jämfört med 33 %,  $p=0,116$  för SSBP) och det var inte en signifikant högre procent av patienter på kombinationsterapi som upplevde normalisering av SDBP (48 % jämfört med 37 %,  $p=0,055$ ) och av SSBP (33 % jämfört med 28 %,  $p=0,325$ ) jämfört med patienter på monoterapi.

I en randomiserad dubbelblindstudie med placebo och aktiv kontroll med en faktoriell design utförd på 1039 patienter med måttlig hypertoni (definierat som kontors SDBP 100-109 mmHg, SSBP  $< 180$  mmHg och hem DBP  $\geq 85$  mmHg), uppnådde patienter på enalapril 20 mg/lerkanidipin 20 mg en signifikant större minskning på kontors och hem SDBP och SSBP jämfört med placebo ( $p < 0,001$ ). Kliniskt relevanta skillnader i förändring från baslinjen i kontors SDBP vid dalvärde var observerat mellan kombinationsterapi 20 mg/20 mg (-15,2 mmHg,  $n=113$ ) i jämförelse med enalapril 20 mg (-11,3 mmHg,  $p=0,004$ ,  $n=113$ ) eller lerkanidipin 20 mg enskilt (-13,0 mmHg,  $p=0,092$ ,  $n=113$ ). På liknande sätt observerades kliniskt relevanta skillnader i förändring från baslinjen i kontors SSBP i dalvärde mellan kombinationsterapi 20 mg/20 mg (-19,2 mmHg) jämfört med lerkanidipin 20 mg (-13 mmHg,  $p=0,002$ ) eller enalapril 20 mg enskilt (-15,3 mmHg,  $p=0,055$ ). Kliniskt relevanta skillnader observerades också vid hem SBP och DBP. En signifikant ökning av svarshastighet för SDBP (75 %) och SSBP (71 %) observerades med kombinationsterapi 20 mg/20 mg över placebo ( $p < 0,001$ ) och båda monoterapier

( $p < 0,01$ ). Normalisering av blodtryck uppnåddes hos en högre procent av patienter som behandlades med kombinationsterapi 20 mg/20 mg (42 %) än med placebo (22 %).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Inga farmakokinetiska interaktioner har observerats vid samtidig administration av enalapril och lerkandipin.

### Farmakokinetik hos enalapril

#### Absorption

Oralt enalapril absorberas snabbt, med maximal serumkoncentration av enalapril inom en timme. Baserat på återfunnen mängd i urin är absorptionsgraden av enalapril från orala enalaprilmaleattabletter cirka 60 %. Absorptionen av oralt intaget enalapril påverkas inte av förekomst av mat i mag-tarmkanalen.

#### Distribution

Efter absorption hydrolyseras enalapril snabbt och i stor omfattning till enalaprilat, en potent ACE-hämmare. Maximal serumkoncentration av enalaprilat uppnås 3 till 4 timmar efter en oral dos av enalaprilmaleat. Den effektiva halveringstiden för ackumulering av enalaprilat efter upprepade doser av oralt enalapril är 11 timmar. Hos försökspersoner med normal njurfunktion uppnåddes steady-statekoncentrationer av enalaprilat efter 4 dagars behandling.

Bindningen av enalapril till humana plasmaproteiner överstiger inte 60 % inom det koncentrationsområde som är terapeutiskt relevant.

#### Metabolism

Förutom omvandlingen till enalaprilat, finns det inga tecken på att det sker någon signifikant metabolism av enalapril.

#### Eliminering

Enalaprilat utsöndras huvudsakligen via njurarna. De huvudsakliga komponenterna i urin är enalaprilat, cirka 40 % av dosen, och oförändrad enalapril (cirka 20 %).

#### Nedsatt njurfunktion

Exponeringen för enalapril och enalaprilat ökar hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 40-60 ml/min) var AUC för enalaprilat vid steady state cirka två gånger högre än hos patienter med normal njurfunktion efter administrering av 5 mg en gång dagligen. Vid gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $\leq 30$  ml/min) ökade AUC cirka åtta gånger. Den effektiva halveringstiden för enalaprilat efter upprepade doser av enalaprilmaleat förlängs vid denna nivå av nedsatt njurfunktion och tiden till steady state försenas (se avsnitt 4.2).

Enalaprilat kan avlägsnas från cirkulationen via hemodialys. Dialysclearance är 62 ml/min.

#### Amning

Efter en oral singeldos på 20 mg hos fem kvinnor i postpartumperioden var medelvärdet av de högsta halterna av enalapril i mjölk 1,7  $\mu\text{g/l}$  (i intervallet 0,54 till 5,9  $\mu\text{g/l}$ ) vid 4-6 timmar efter dosen. Medelvärdet av de maximala halterna av enalaprilat var 1,7  $\mu\text{g/l}$  (i intervallet mellan 1,2 till 2,3  $\mu\text{g/l}$ ); de maximala halterna påträffades vid olika tidpunkter över en 24-timmars period. Data utifrån de maximala halterna i mjölk ger ett uppskattat värde för maximala intag för ett barn som uteslutande ammar på cirka 0,16 % av moderns viktanpassade dos. En kvinna som hade tagit 10 mg enalapril peroralt dagligen i 11 månader hade maximala halter av enalapril på 2  $\mu\text{g/l}$  i mjölken, 4 timmar efter en dos och maximala halter av enalaprilat på 0,75  $\mu\text{g/l}$  omkring 9 timmar efter dosen. Den totala mängden

enalapril och enalaprilat mätt i mjölk under en 24-timmars period var 1,44 µg/l respektive 0,63 µg/l. Efter en singeldos på 5 mg enalapril hos en moder och 10 mg hos 2 mödrar fanns inga påvisbara halter av enalaprilat (< 0,2 µg/l) efter 4 timmar; halterna av enalapril bestämdes ej.

### Farmakokinetik hos lerkandipin

#### Absorption

Lerkandipin absorberas fullständigt efter peroral administrering och maximal plasmakoncentration uppnås cirka 1,5-3 timmar efter tillförelse.

De två enantiomererna av lerkandipin uppvisar en liknande plasmanivåprofil: tiden till maximal plasmakoncentration är densamma, maximal plasmakoncentration och arean under kurvan är i genomsnitt 1,2 gånger högre för (S)-enantiomeren och halveringstiden för de två enantiomerna är huvudsakligen densamma. Ingen omvandling noterades "*in vivo*" av de två enantiomererna.

På grund av den höga första passage metaboliseringen är den absoluta biotillgängligheten hos peroralt administrerat lerkandipin till patienter vid samtidigt födointag ca 10 % , men den reduceras till 1/3 när lerkandipin administreras till friska frivilliga på fastande mage.

Lerkandipins perorala tillgänglighet ökar fyrfaldigt när det intas upp till två timmar efter en måltid med hög fetthalt. Därför bör läkemedlet intas före måltider.

#### Distribution

Distributionen från plasma till vävnader och organ är snabb och omfattande.

Graden av plasmaproteinbindning av lerkandipin överstiger 98 %. Eftersom plasmaproteinnivåer är lägre hos patienter med gravt nedsatt njur- eller leverfunktion kan den fria fraktion ökas i de patientgrupperna.

#### Metabolism

Lerkandipin metaboliseras i stor utsträckning av CYP 3A4. Modersubstansen har inte påvisats i urin eller feces. Det omvandlas huvudsakligen till inaktiva metaboliter och cirka 50 % av dosen utsöndras i urinen.

"*In vitro*" studier med humana levermikrosomer har visat att lerkandipin visar en viss grad av hämning av de två enzymerna CYP 3A4 och CYP 2D6 vid koncentrationer om 160 respektive 40 gånger högre än de som maximalt uppnåddes i plasma efter administrering av en dos på 20 mg.

Dessutom har interaktionsstudier på människa visat att lerkandipin inte ändrar plasmanivåerna av midazolam, ett typiskt CYP 3A4 substrat, eller metoprolol, ett typiskt CYP2D6 substrat. Därför förväntas lerkandipin vid terapeutiska doser inte hämma biotransformation av läkemedel som metaboliseras via CYP 3A4 och CYP 2D6.

#### Eliminering

Elimination sker huvudsakligen genom biotransformation.

Den terminala genomsnittliga halveringstiden beräknades till 8-10 timmar och den terapeutiska effekten varar i 24 timmar på grund av den höggradiga bindningen till lipidmembraner. Ingen ackumulering sågs efter upprepad tillförelse.

#### Linjäritet/icke-linjäritet

Peroral administrering av lerkanidipin leder till plasmanivåer som inte står i direkt proportion till dos (icke-linjär kinetik). Efter 10, 20 eller 40 mg observerades toppkoncentrationer i plasma i förhållandena 1:3:8 och arean under kurvan för plasmakoncentration mot tid i förhållandena 1:4:18 vilket antyder en ökande mättnad av första passage metabolismen. Biotillgängligheten ökar därför när dosen höjs.

#### *Ytterligare information för speciell population*

Det har visats att lerkanidipin beter sig farmakokinetiskt på likartat sätt hos äldre patienter och patienter med lätt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion som hos den allmänna patientpopulationen. Patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller dialysberoende patienter uppvisade högre koncentrationer av läkemedlet (ca 70 %). Hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion ökar sannolikt den systemiska biotillgängligheten hos lerkanidipin eftersom läkemedlet i normala fall i stor utsträckning metaboliseras i levern.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### Enalapril/lerkanidipin kombination

Potentiell toxicitet för den fasta kombinationen av enalapril och lerkanidipin studerades på råttor efter oral administrering i upp till 3 månader och i två genotoxicitetstester. Kombinationen förändrade inte den toxikologiska profilen för de två enskilda komponenterna.

Följande information finns för de två enskilda komponenterna, enalapril och lerkanidipin.

#### Enalapril

Gångse studier visar inte på några särskilda risker för människa avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet och karcinogenicitet.

Studier på reproduktionstoxicitet tyder på att enalapril inte har några negativa effekter på fertilitet och reproduktionsförmåga hos råttor, och inte på någon teratogenicitet. I en studie där honråttor doserades före parning och under dräktigheten förekom en ökad incidens av dödsfall hos råttvalpar under amning. Substansen har visats passera placentan och utsöndras i modersmjölk. Läkemedelsklassen ACE-hämmare har visats inducera skadliga effekter på den sena fosterutvecklingen, vilket resulterar i fosterdöd och medfödda effekter, som framförallt påverkar skallen. Fostertoxicitet, intrauterin tillväxthämning och patent ductus arteriosus har också rapporterats. Dessa utvecklingsanomalier tros delvis bero på en direkt verkan av ACE-hämmare på fostrets renin-angiotensinsystem och delvis på grund av ischemi som är resultatet av maternell hypotoni som minskar blodflödet mellan fostret-placentan och syre-/näringstillförsel till fostret.

#### Lerkanidipin

Gångse studier visar inte på några särskilda risker för människa avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet, karcinogenicitet, och reproduktionstoxicitet.

De relevanta effekterna som har observerats i långtidstudier på råttor och hund, var direkt eller indirekt relaterade till de kända effekterna av höga doser av kalciumantagonister, vilket huvudsakligen återspeglar en överdriven farmakodynamisk aktivitet.

Behandling med lerkanidipin hade inga effekter på fertilitet eller generell reproduktionsförmåga hos råttor, däremot orsakade höga doser pre- och postimplantationsförluster och fördröjning i fostrets utveckling. Det finns inga tecken på teratogena effekter hos råttor och kaniner, men andra dihydropyridiner har visats vara teratogena hos djur. Lerkanidipin framkallade dystoci vid tillförsel av hög dos (12 mg/kg/dag) under förlossning.

Det finns inga studier på distribution av lerkanidipin och/eller dess metaboliter hos dräktiga djur och av dessa ämnens utsöndring i bröstmjölk.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Tabletkärna*

povidon K30

maleinsyra

natriumstärkelseglykolat typ A

laktosmonohydrat

natriumstearylfumarat

#### *Filmdragering*

hypromellos

titandioxid (E171)

talk

makrogol 6000

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blisters (OPA/Alu/PVC-Alu folie): 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 eller 100 filmdragerade tabletter i en kartong.

Blisters (OPA/Alu/PVC-Alu folie), kalenderpack: 14, 28, 56 eller 98 filmdragerade tabletter i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Stockholm, Sverige

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

31009

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

23.7.2013/28.7.2018

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

18.12.2019