

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zanipress 20 mg/20 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg enalapriilimaleaattia (vastaa 15,29 mg enalapriilia) ja 20 mg lerkandipiinihydrokloridia (vastaa 18,88 mg lerkandipiinia).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 204 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Oranssi, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka halkaisija on 12 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalinen verenpainetaudin hoito korvaushoitona aikuisille potilaille, joiden verenpaine on riittävässä hallinnassa erikseen otetuilla 20 mg enalapriili- ja lerkandipiinitableteilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Ikääntyneet potilaat:

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

Käyttö munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä:

Zanipress-valmisteen käyttö on vasta-aiheista, jos potilas sairastaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinin puhdistuma <30 ml/min) tai jos potilas saa hemodialyysiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4.). Erityinen varovaisuus on tarpeen, kun lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoa aloitetaan.

Käyttö maksan vajaatoiminnan yhteydessä:

Zanipress-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.

Pediatriset potilaat

Zanipress-valmisteen käyttö pediatrisille potilaille hypertension hoitoon ei ole relevanttia.

Antotapa

Varotoimet ennen lääkevalmisteen käsittelyä ja antamista:

- Lääkevalmiste otetaan mieluiten aamulla vähintään 15 minuuttia ennen aamiaista.
- Lääkevalmistetta ei saa ottaa greippimehun kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 luetelluille apuaineille.

Zanipress-valmistetta ei saa ottaa:

- jos potilas on yliherkkä ACE:n estäjille tai dihydropyridiinkalsiumkanavan salpaajille tai muulle lääkevalmisteen ainesosalle.
- jos potilaalla on aiemmin esiintynyt angioedeemaa ACE:n estäjähoidon yhteydessä
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema
- Raskauden 2. tai 3. kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Vasemman kammion ulosvirtauseste, mukaan lukien aorttastenoosi
- Hoitamaton kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
- Epävakaa angina pectoris
- Sydäninfarkti edellisen kuukauden aikana
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma < 30 ml/min), mukaan lukien hemodialyysihoitoa saavat potilaat
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Samanaikainen seuraavien aineiden käyttö:
 - voimakkaat CYP3A4-estäjät (ks. kohta 4.5)
 - siklosporiinin (ks. kohta 4.5)
 - greippimehu (ks. kohta 4.5)

Zanipress-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 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

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 oksentelun 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 melko vaikea sydämen vajaatoiminta ja siksi heillä on suuria loop-diureettiannoksia, hyponatremiaa tai toiminnallista munuaisten vajaatoimintaa. 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 aivoverenkierron häiriön.

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.

Sairas sinus -oireyhtymä

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

Vasemman kammion vajaatoiminta ja iskeeminen sydänsairaus

Vaikka kontrolloiduissa hemodynaamikkatutkimuksissa ei todettu kammiotoiminnan heikentymistä, varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa kalsiuminestäjillä 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 sydäneläällä 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

Erityinen varovaisuus on tarpeen, kun lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat aloittavat enalapriilihoidon. Rutiininomainen seerumin kaliumin ja kreatiniinin seuranta enalapriilihoidon aikana 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 saattaa suurentaa veren urea- ja kreatiinipitoisuutta. 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

Jos potilaalla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma, hänellä on erityinen hypotension tai munuaisten vajaatoiminnan kehittymisen riski ACE:n estäjähoidon aikana. Munuaisten toiminta saattaa heiketä jo vähäisienkin seerumin kreatiniinimuutosten yhteydessä. Näiden potilaiden hoito tulisi aloittaa tarkassa lääkärin valvonnassa pienillä annoksilla, varovaisella titrauksella ja munuaisten toimintaa seuraamalla.

Munuaisensiirto

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

Maksan vajaatoiminta

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

ACE:n estäjähoitoon on joskus liittynyt oireyhtymä, joka alkaa kolestaattisella keltaisuudella tai maksatulehduksella ja etenee äkilliseen maksanekroosiin ja johtaa (joskus) kuolemaan. Tämän oireyhtymän mekanisme ei tunneta. Jos ACE:n estäjähoitoa saavalla potilaalla esiintyy keltaisuutta tai huomattavaa maksaentsyymien nousua, tulee ACE:n estäjähoito keskeyttää ja näitä potilaita tulee seurata kliinisesti asianmukaisella tavalla.

Neutropenia/agranulosytoosi

Neutropeniaa/agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiaa on raportoitu ilmenneen ACE:n estäjiä käyttävälle potilaille. Neutropenia on harvinaista, jos potilaan munuaisten toiminta on normaalia eikä hänellä ole erityisiä riskitekijöitä. Enalapriilin käytön yhteydessä on noudatettava äärimmäistä varovaisuutta, jos potilaalla on verisuonten kollageenisairaus, jos potilasta hoidetaan immunosuppressiivisilla lääkkeillä, allopurinolilla, prokaiinamidilla tai jos potilaalla on useita näistä riskitekijöistä, erityisesti jos munuaisten toiminta on ennestään heikentynyttä. Joillakin näistä potilaista esiintyi vaikeita infektioita, jotka harvoissa tapauksissa eivät reagoineet intensiiviseen antibioottihoitoon. Jos tällaiset potilaat käyttävät enalapriilia, leukosyytien säännöllinen seuranta on suositeltavaa, ja potilaita tulisi kehottaa kertomaan kaikista infektioiden merkeistä lääkärilleen.

Yliherkkyys/angioneuroottinen edeema

Angioneuroottista edeemaa kasvoissa, raajoissa, huulissa, kielessä, äänihuulissa ja/tai kurkunpäässä on raportoitu esiintyneen ACE:n estäjillä, myös enalapriililla, hoidetuilla potilailla. Sitä voi esiintyä milloin tahansa hoidon aikana. Tällaisessa tapauksessa enalapriilihoito tulee lopettaa välittömästi. Potilaan tilaa tulee seurata huolellisesti, jotta voidaan varmistaa, että oireet ovat kokonaan poissa ennen kotiuttamista sairaalasta. Niissäkin tapauksissa, joissa vain kieli on turvonnut eikä hengitysvaikeuksia ole ollut, potilaat saattavat tarvita pidempää seurantaa, koska antihistamiini- ja kortikosteroidihoito ei välttämättä ole riittävä.

Hyvin harvoin angioedeeman sekä siihen liittyvän nielun tai kielen turvotuksen on raportoitu aiheuttaneen kuolemantapauksia. Potilailla, joilla kieli, kurkunpää tai nielu on turvonnut, hengitystiet todennäköisesti ahtautuvat, ja varsinkin, jos hengitysteihin on tehty leikkaushoitoja.

Jos turvotusta esiintyy kielessä, kurkunpäässä ja nielussa, jolloin voi aiheutua hengitystietukos, asianmukainen hoito tulee aloittaa viipymättä (esim. adrenaliinin anto ihon alle (0,3 – 0,5 ml [laimennussuhde 1:1000]) ja/tai varmistaa potilaan hengitysteiden auki pysyminen.

Mustaihoisille potilaille on raportoitu ilmenneen angioedeemaa ACE:n estäjien käytön yhteydessä useammin kuin ei-mustaihoisille potilaille.

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).

Anafylaktoidiset reaktiot hyönteisten myrkyn siedätushoidon aikana

Henkeä uhkaavia anafylaktoidireaktioita on esiintynyt harvoin, kun hyönteisten myrkyn siedätushoidon aikana on samanaikaisesti käytetty ACE:n estäjiä. Nämä reaktiot voidaan välttää keskeyttämällä ACE:n estäjähoito ennen kutakin siedätushoitokertaa.

Anafylaktoidiset reaktiot LDL-afereesin aikana

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

Hypoglykemia

Veren glukoosipitoisuutta tulee seurata tarkasti ensimmäisen kuukauden aikana, kun ACE:n estäjähoito aloitetaan diabeetikolle, jota hoidetaan suun kautta otettavilla diabeteslääkkeillä tai insuliinilla. (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 tehtäessä yskän erotusdiagnostiikka.

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 volyymilisällä.

Hyperkalemia

Joillakin ACE:n estäjiä, myös enalapriilia, käyttävillä potilailla on havaittu seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista. Hyperkalemian riskitekijöitä ovat munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toiminnan heikentyminen, ikä (> 70 vuotta), diabetes mellitus, samanaikaiset tapahtumat (erityisesti dehydraatio) akuutti sydämen epätasapainotila, metabolinen asidoosi ja samanaikainen kaliumia sisältävien diureettien (esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolavalmisteiden käyttö, tai samanaikainen hoito muilla lääkkeillä, jotka voivat suurentaa seerumin kaliumarvoja (esim. hepariini). Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien tai kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden käyttö potilaille, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt, voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden tuntuvaan nousuun. Hyperkalemia voi aiheuttaa vakavia, toisinaan kuolemaan johtavia rytmihäiriöitä. Jos samanaikainen hoito jollakin edellä mainituista aineista on tarpeen, seerumin kaliumpitoisuutta tulee seurata säännöllisesti (ks. kohta 4.5).

Litium

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

Reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmän (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.

CYP3A4-induktorit

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

Etniset erot

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

Raskaus

Zanipress-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

ACE:n estäjien, kuten enalapriilin, käyttöä ei tule aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Myöskään lerkanidipiinin käyttö ei ole suositeltavaa raskauden aikana tai raskautta suunnitteleville naisille (ks. kohta 4.6).

Imetys

Zanipress-valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana (ks. kohta 4.6).

Pediatriset potilaat

Tämän yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa lapsille ei ole osoitettu.

Alkoholi

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

Laktoosi

Potilaat, joilla on jokin seuraavista harvinaisista perinnöllisistä tiloista, eivät saa käyttää Zanipress-valmistetta: galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasin puutos tai glukosin ja galaktoosin imeytymishäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut verenpainetta alentavat lääkkeet, kuten diureetit, beetasalpaajat, alfasalpaajat ja muut aineet, saattavat voimistaa Zanipress-valmisteen verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Seuraavia yhteisvaikutuksia on lisäksi havaittu yhdistelmävalmisteen jommankumman vaikuttavan aineen kanssa.

Enalapriilimaleaatti

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) 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 haittavaikutusten, 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 ja kaliumlisät

ACE:n estäjät vähentävät diureettien aikaansaamaa kaliumin vajausta. Kaliumia säästävät diureetit (esim. spironolaktoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolavalmisteet saattavat suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta huomattavasti. Jos niiden samanaikainen käyttö on tarpeen hypokalemian vuoksi, niitä tulee käyttää varoen ja seerumin kaliumpitoisuutta tulee seurata usein (ks. kohta 4.4).

Diureetit (tiatsidi 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

Muiden verenpainelääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä enalapriilin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Nitroglyseriinin ja muiden nitraattien tai muiden verisuonia laajentavien aineiden samanaikainen käyttö saattaa alentaa verenpainetta edelleen.

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 sen vuoksi

suositella, mutta jos tämän yhdistelmän käyttö on välttämätöntä, seerumin litiumtasoja tulee seurata tarkasti (ks. kohta 4.4).

Trisykliset masennuslääkkeet/Psykoosilääkkeet/Anestesia-aineet/Nukutusaineet

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

Tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet), mukaanlukien selektiiviset syklo-oksigenaasi-2:n (COX-2:n) estäjät

Tulehduskipulääkkeiden, mukaanlukien COX-2:n estäjien käyttö saattaa heikentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden vaikutusta. Siksi tulehduskipulääkkeet, myös COX-2:n estäjät voivat heikentää angiotensiini II-reseptorin salpaajien tai ACE:n estäjien verenpainetta laskevaa vaikutusta.

Tulehduskipulääkkeiden (mukaan lukien COX-2:n estäjien) samanaikainen anto angiotensiini II-reseptorin salpaajien tai ACE:n estäjien kanssa suurentaa edelleen seerumin kaliumpitoisuutta, mikä saattaa johtaa munuaisten toiminnan heikentymiseen. Nämä vaikutukset ovat tavallisesti korjautuvia. Harvoin saattaa esiintyä akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, erityisesti jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt (esim. ikääntyneillä tai kuivuneilla potilailla). Sen takia tätä yhdistelmää tulisi antaa varovaisuudella potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Potilaita tulee nesteyttää riittävästi, ja munuaisten toimintaa on seurattava samanaikaisen hoidon aloituksen jälkeen ja säännöllisesti sen jälkeen.

Kulta

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

Sympatomimeetit

Sympatomimeetit saattavat vähentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

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)

Alkoholi

Alkoholi voimistaa ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Asetyylisalisyylihappo, trombolyytit ja beetasalpaajat

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

Lerkanidipiini

CYP3A4:n estäjät

Koska lerkanidipiini metaboloituu CYP3A4-entsyymien 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 antikonvulsanttien (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 β -metyylidigoksiinilla jatkuvasti hoidettaville potilaille annettiin samanaikaisesti 20 mg:n annos lerkanidipiinia, ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Kun terveille vapaaehtoisille annettiin 20 mg:n lerkanidipiiniannoksen 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, lerkanidipiinin imeytyminen tehostui (noin 40 %:lla) ja sen imeytymisnopeus hidastui (t_{\max} piteni 1,75 tunnista 3 tuntiin). Midatsolaamin pitoisuudet eivät muuttuneet.

Metoprololi

Kun lerkanidipiinia annettiin samanaikaisesti metoprololin (beetasalpaaja, joka eliminoituu pääasiassa maksan kautta) kanssa, metoprololin hyötyosuus pysyi muuttumattomana mutta lerkanidipiinin hyötyosuus väheni 50 %:lla. Tämä saattaa johtua beetasalpaajien aikaansaamasta maksaverenkierron vähenemisestä ja saattaa siis esiintyä myös käytettäessä

muita saman lääkeaineluokan valmisteita. Lerkanidipiinia voidaan kuitenkin turvallisesti käyttää samanaikaisesti β -adrenergisten reseptorien salpaajien kanssa.

Simetidiini

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

Fluoksetiini

Kun tutkittiin yhteisvaikutuksia fluoksetiin (CYP2D6- ja CYP3A4-estäjä) kanssa terveillä vapaaehtoisilla (ikä 65 ± 7 vuotta, keskiarvo \pm s.d.), ei havaittu kliinisesti merkitseviä muutoksia lerkanidipiinin farmakokinetiikassa.

Simvastatiini

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

Varfariini

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

Pediatriiset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tutkittu vain aikuisten potilaiden osalta.

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. Ellei ACE:n estäjähoitoa katsota tärkeäksi, raskautta toivovalle potilaalle tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjähoito on lopetettava heti ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille 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 angiotensiini II -reseptorin salpaajille, 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 tai raskautta suunnitteleville naisille.

Enalapriili ja lerkanidipiini yhdessä

Enalapriilimaleaatin/lerkanidipiinihydrokloridin käytöstä raskaana oleville naisille on tietoa vain rajallisesti tai ei lainkaan. Eläinkokeet ovat riittämättömiä lisääntymistoksisuuden suhteen (ks. kohta 5.3).

Zanipress-valmistetta ei saa käyttää raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana. Sitä ei suositella myöskään raskauden ensimmäiselle kolmannekselle ja ehkäisyä käyttämättömille, hedelmällisessä iässä oleville naisille.

Imetys

Enalapriili

Vähäisten farmakokineettisten tietojen perusteella rintamaitoon erittyy hyvin pieniä pitoisuuksia lääkettä (ks. kohta 5.2). Vaikka nämä pitoisuudet vaikuttavat kliinisesti merkityksettömiltä, Zanipress-valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana, kun imetettävä lapsi on ennenaikaisesti syntynyt eikä ensimmäisten synnytyksen jälkeisten viikkojen aikana, koska on olemassa hypeteettinen sydän- ja verisuoni- sekä munuaisvaikutusten riski ja koska kliinistä kokemusta ei ole tarpeeksi. Kun imetettävä lapsi on vanhempi, enalapriilin käyttöä äidin hoidossa voidaan harkita, jos hoitoa pidetään välttämättömänä ja lapsen tilaa tarkkaillaan haittavaikutusten kehittymisen varalta.

Lerkanidipiini

Ei tiedetä, erittyykö lerkanidipiini ihmisen rintamaitoon.

Enalapriili ja lerkanidipiini yhdessä

Siksi Zanipress-valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Siittiöiden pään korjautuvia biokemiallisia muutoksia on raportoitu havaitun kalsiuminestäjillä hoidetuista potilaista. Nämä muutokset saattavat heikentää hedelmöittämistä. Kun toistuvat koeputkihedelmöitykset epäonnistuvat eikä asialle löydy muuta syytä, tulee ottaa huomioon mahdollisuus, että syynä ovat kalsiuminestäjät.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Zanipress-valmisteen turvallisuutta on tutkittu viidessä kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa ja kahdessa pitkäaikaisessa avoimessa jatkotutkimuksessa. Niissä Zanipress-valmistetta on saanut yhteensä 1141 potilasta 10mg/10mg, 20mg/10mg ja 20mg/20mg annoksina. Yhteiskäytössä havaitut haittavaikutukset ovat olleet samankaltaisia, joita on havaittu jomman kumman komponentin antamisesta yksinään. Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset Zanipress-hoidon aikana olivat yskä (4,03 %), huimaus (1,67 %) ja päänsärky (1,67 %).

Haittavaikutusten luettelo taulukkomuodossa

Alla olevassa taulukossa esitetään MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaiset haittavaikutukset kliinisistä tutkimuksista, joissa on käytetty Zanipress-valmistetta vahvuuksilla 10mg/10mg, 20mg/10mg ja 20mg/20mg ja kun haittavaikutuksilla on järkevä syy-seuraussuhde: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos	
Melko harvinainen:	Trombosytopenia
Harvinainen:	Hemoglobiinin lasku
Immuunijärjestelmä	
Harvinainen:	Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Melko harvinainen:	Hyperkalemia
Psyykkiset häiriöt	
Melko harvinainen:	Ahdistuneisuus
Hermosto	
Yleinen:	Huimaus, päänsärky
Melko harvinainen:	Asentohuimaus
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinainen:	Vertigo
Harvinainen:	Tinnitus
Sydän	
Melko harvinainen:	Takykardia, palpitaatiot
Verisuonisto	
Melko harvinainen:	Punotus, hypotensio
Harvinainen:	Verenkierron kollapsi
Hengitystiet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen:	Yskä
Harvinainen:	Kuiva kurkku, korva- ja kurkkukipu
Ruoansulatuselimistö	
Melko harvinainen:	Vatsakipu, ummetus, pahoinvointi
Harvinainen:	Ruoansulatushäiriöt, huulten edeema, kielen häiriö, ripuli, suun kuivuus, ientulehdus
Maksa ja sappi	
Melko harvinainen:	ALAT- ja ASAT-arvojen kohoaminen
Iho ja ihonalainen kudos	
Melko harvinainen:	Eryteema
Harvinainen:	Angioedeema, kasvojen turvotus, dermatiitti, ihottuma, urtikaria
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Melko harvinainen:	Artralgia
Munuaiset ja virtsatie	
Melko harvinainen:	Pollakiuria
Harvinainen:	Nokturia, polyuria
Sukupuolielimet ja rinnat	
Harvinainen:	Erektiohäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen:	Astenia, uupumus, kuumuuden tunne, raajojen turvotus

Vain yhdellä potilaalla esiintyneet haittavaikutukset on luokiteltu harvinaiseksi.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Alla olevassa taulukossa on esitetty satunnaistetuista kliinisistä kaksoissokkoutetuista faktoritutkimuksista ilmoitetut haittavaikutukset, joita esiintyy usein enalapriili- tai lerkanidipiinimonoterapiassa.

	Lumelääke (n=113)	E20 (n=111)	L20 (n=113)	E20/L20 (n=116)
Mikä tahansa haittavaikutus	5,3 %	10,8 %	8,8 %	8,6 %
Yskä	1,8 %	3,6 %	-	1,7 %
Huimaus	-	1,8 %	-	0,9 %
Päänsärky	0,9 %	0,9 %	1,8 %	0,9 %
Perifeerinen edeema	0,9 %	-	1,8 %	-
Takykardia	-	1,8 %	3,5 %	0,9 %
Palpitaatiot	-	0,9 %	0,9 %	-
Punoitus	-	-	1,8 %	0,9 %
Ihottuma	-	0,9 %	0,9 %	-
Väsymys	-	-	-	0,9 %

Lisätietoa yksittäisistä komponenteista

Jommastakummasta yksittäisestä komponentista (enalapriilista tai lerkanidipiinista) ilmoitetut haittavaikutukset saattava olla myös Zanipress-valmisteen haittavaikutuksia, vaikka niitä ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa tai myyntiin tulon jälkeen.

Vain enalapriili

Enalapriilista ilmoitettuja haittavaikutuksia:

Veri ja imukudos

Melko harvinainen: anemia (mukaan lukien aplastinen ja hemolyyttinen)

Harvinainen: neutropenia, hemoglobiinin lasku, hematokriitin lasku, trombosytopenia, agranulosytoosi, luuydinlama, pansytopenia, lymfadenopatia, autoimmuunisairaudet

Umpieritys:

Tuntematon: antidiureettisen hormonierityksen oireyhtymä (SIADH)

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Melko harvinainen: hypoglykemia (ks. kohta 4.4)

Hermosto ja psyykkiset häiriöt:

Yleinen: päänsärky, masennus

Melko harvinainen: sekavuus, uneliaisuus, unettomuus, hermostuneisuus, parestesia, vertigo

Harvinainen: epänormaalit unet, unihäiriöt

Silmät

Hyvin yleinen: näön samentuminen

Sydän ja verisuonisto:

Hyvin yleinen: huimaus

Yleinen: hypotensio (mukaan lukien ortostaattinen hypotensio), synkopee, rintakipu, rytmihäiriöt, angina pectoris, takykardia

Melko harvinainen: ortostaattinen hypotensio, palpitaatiot, sydänlihaskinfarkti tai aivoverisuonitapahtuma*, joka johtuu voimakkaasta hypotensiosta korkea riskin potilailla (ks. kohta 4.4.)-

Harvinainen: Raynaudin ilmiö

* Insidenssi oli verrannollinen lumelääkettä saaneisiin ryhmiin ja aktiivisiin kontrolliryhmiin kliinisissä tutkimuksissa.

Hengitystiet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin yleinen: yskä

Yleinen: dyspnea

Melko harvinainen: rinorrea, kipeä kurkku ja käheys, bronkospasmi/astma
Harvinainen: keuhkoinfiltraatit, riniitti, allerginen alveoliitti/eosinofiilinen keuhkokuume

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: pahoinvointi,
Yleinen: ripuli, vatsakipu, makuuain muuokset
Melko harvinainen: ileus, pankreatiitti, oksentelu, ruoansulatushäiriöt, ummetus, anoreksia, mahalaukun ärsytys, suun kuivuus, mahahaava
Harvinainen: stomatiitti/aftaiset haavaumat, glossiitti
Hyvin harvinainen suoliston angioedeema

Maksa ja sappi

Harvinainen: maksan toimintahäiriö, hepatiitti – joko heptosellulaarinen tai kolestaattinen, nekroottinen hepatiitti, kolestaasi (mukaan lukien ikterus).

Iho ja ihonalainen kudok:

Yleinen: ihottuma, yliherkkyys/angioneuroottinen oedema: kasvojen, raajojen, huulten, kielen, kurkunpään ja/tai nielen angioneuroottista edeemaa on raportoitu (ks. kohta 4.4)
Melko harvinainen: diaforeesi, pruritus, urtikaria, alopesia
Harvinainen: erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, eksfoliatiivinen dermatiitti, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, pemfigus, erythroderma

Lisäksi on ilmoituksia oireyhtymäkomplekseista, johon voi kuulua joitakin tai kaikki seuraavista: kuume, serosiitti, vaskuliitti, myalgia/myosiitti, artralgia/artriitti, positiivinen ANA, kohonnut ESR, eosinofilia ja leukosytoosi. Ihottumaan, valoherkkyttä tai muita dermatologisia manifestatioita voi esiintyä.

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinainen: munuaisten toimintahäiriö, munuaisten toimintavaikeudet, proteinuria
Harvinainen: oliguria

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinainen: impotenssi
Harvinainen: gynekomastia

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: astenia
Yleinen: väsymys
Melko harvinainen: lihaskrampit, punoitus, tinnitus, maleesi, kuume

Tutkimukset:

Yleinen: hyperkalemia, seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu
Melko harvinainen: veren ureapitoisuuden nousu, hyponatremia
Harvinainen: maksaentsyymiarvojen nousu, seerumin bilirubiinipitoisuuden nousu

Pelkästään lerkaniidipiini

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset olivat päänsärky, huimaus, perifeerinen edeema, takykardia, palpitaatit ja punoitus, joista kutakin esiintyi alle 1 prosentilla potilaista.

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: yliherkkyys

Psyykkiset häiriöt

Harvinainen: uneliaisuus

Hermosto

Melko harvinainen: päänsärky, huimaus

Sydän

Melko harvinainen: Takykardia, palpitaatiot

Harvinainen: angina pectoris

Verisuonisto

Melko harvinainen: punoitus

Hyvin harvinainen: synkopee

Ruoansulatuselimistö

Harvinainen: pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt, ripuli, vatsakipu, oksentelu

Iho ja ihonalainen kudokset

Harvinainen: ihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos

Harvinainen: myalgia

Munuaiset ja virtsatiet

Harvinainen: polyuria

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen: Perifeerinen edeema

Harvinainen: astenia, väsymys

Myyntiin tulon jälkeen on ilmoitettu spontaanisti seuraavista, hyvin harvinaisista (<1/10 000) haittavaikutuksista: ienten liikakasvu, korjautuva seerumin maksan transaminaasitasojen nousu, hypotensio, liikavirtsaisuus ja rintakipu.

Jotkut dihydropyridiinit voivat harvoin aiheuttaa kipua sydänalassa tai angina pectorista. Hyvin harvoin angina pectorista sairastaville potilaille saattaa tulla kohtauksia useammin tai kohtaukset saattavat olla pidempikestoisia tai vaikeampia.. Yksittäisiä sydäninfarktitaapauksia 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Myyntiin tulon jälkeen on raportoitu joistakin sairaalahoitoa vaativista tahallista enalapriilin/lerkanidipiinin yliannoksista (100 – 1000 mg). Ilmoitetut oireet (systolisen verenpaineen lasku, bradykardia, levottomuus, uneliaisuus ja flank pain) voisivat myös johtua muiden lääkkeiden (esim. beetasalpaajien) samanaikaisesta käytöstä suurina annoksina.

Pelkän enalapriilin tai lerkanidipiinin aiheuttamat yliannostusoireet:

Tähän mennessä yleisimmät enalapriilista raportoidut yliannostusoireet ovat voimakas hypotensio (alkaa n. kuuden tunnin kuluttua tablettien ottamisesta), samanaikainen RAAS-järjestelmän salpaus ja tunnottomuus. ACE:n estäjien yliannokseen liittyviä oireita voivat olla verenkiertoshokki, elektrolyyttihäiriöt, munuaisten toimintahäiriö, hyperventilaatio, takykardia, palpitaatiot, bradykardia, huimaus, ahdistuneisuus ja yskä. Suun kautta otetun 300 mg:n enalapriiliannoksen jälkeen seerumissa on todettu 100-kertainen ja 440 mg:n enalapriiliannoksen jälkeen 200-kertainen enalapriilaattipitoisuus hoitoannosten jälkeisiin tavanomaisiin pitoisuuksiin verrattuna.

Muiden dihydropyridiiniin tavoin lerkanidipiiniin yliannoksen voidaan odottaa aiheuttavan voimakasta perifeeristä vasodilataatiota, voimakasta hypotensiota ja refleksitakykardiaa.

Pelkän enalapriilin tai lerkanidipiinin aiheuttamien yliannostusoireiden hoito:

Enalapriilin suositeltu yliannostushoito on suolaliuoksen anto laskimoinfuusiona. Jos hypotensiota ilmenee, potilas on siirrettävä shokkiasentoon. Mikäli mahdollista, hoitoa angiotensiini II-infuusiolla ja/tai laskimonsisäisillä katekolamiineilla voidaan myös harkita. Jos tabletit on otettu äskettäin, enalapriilimaleaatin poistamista elimistöstä voidaan yrittää esim. oksennuttamalla, vatsahuuhtelulla tai antamalla absorbentteja tai natriumsulfaattia). Enalapriilaatti voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä (ks.kohta 4.4). Tahdistinhoito on indisoitu hoitoresistenttiin bradykardiaan. Elintoimintoja, seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinia on seurattava koko ajan.

Jos potilaalla on lerkanidipiiniin yliannostuksen vuoksi vaikea hypotensio ja bradykardia ja hän on tajuton, sydämen ja verenkierron tukemisesta voi olla apua: tällöin bradykardiaa hoidetaan laskimonsisäisellä atropiinilla.

Koska lerkanidipiinin farmakologinen vaikutus säilyy pitkään, yliannostuspotilaan kardiovaskulaarista 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 lerkanidipiini.

ATC-koodi: C09BB02

Zanipress on kahdesta verenpainetta laskevan yhdisteestä, ACE:n estäjästä (enalapriili) ja kalsiumkanavan estäjästä (lerkanidipiini) muodostuva kiinteä yhdistelmävalmiste. Yhdisteiden vaikutusmekanismit ovat toisiaan täydentäviä ja säätelevät verenpainetta potilailla, jotka sairastava essentiaalista verenpainetta.

Enalapriili

Enalapriilimaleaatti on enalapriilin maleaattisuola, joka on johdos kahdesta aminohaposta, L-alaniinista ja L-proliinista. Angiotensiinikonvertaasientsyymi (ACE) on peptidyylidipeptidaasi, joka katalysoi angiotensiini I:n konversiota vasopressori angiotensiini II:ksi. Imeytymisen jälkeen enalapriili hydrolysoituu enalapriilaatiksi, joka estää angiotensiinikonvertaasia. ACE:n esto vähentää plasman angiotensiini II:a, minkä seurauksena plasman reniiniinivaikutus lisääntyy (koska reniinin eritykseen kohdistuva negatiivinen palaute poistuu) ja aldosteronin erityks vähenee.

Koska ACE on sama kuin kininaasi II, enalapriili voi estää myös bradykiniinin, voimakkaan vasodepressoripeptidin, hajoamista. Tämän mekanismin merkitystä enalapriilin terapeutisen vaikutuksen kannalta ei kuitenkaan vielä ymmärretä.

Vaikka enalapriilin verenpainetta alentava vaikutus johtuu pääasiassa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän suppressioista, enalapriili alentaa verenpainetta myös sellaisilla potilailla, joiden reniinitasot ovat alhaiset.

Enalapriilin antaminen hypertensiivisille potilaille alentaa verenpainetta sekä makuulla että istuma-asennossa ilman merkitsevää sykkeen kiihtymistä.

Symptomaattinen asentohypotensio on harvinaista. Joillakin potilailla saattaa kestää muutaman viikon ennen kuin verenpaine saadaan optimaalisesti hallintaan. Enalapriilihoidon äkilliseen lopettamiseen ei liity nopeaa verenpaineen kohoamista.

Tehokas ACE:n esto ilmenee tavallisesti 2–4 tuntia enalapriiliannoksen ottamisesta suun kautta. Verenpaine alkaa tavallisesti laskea tunnin kuluttua ja suurin lasku havaitaan 4-6 tuntia valmisteen ottamisen jälkeen. Vaikutuksen kesto riippuu annoksesta, mutta käytettäessä suositeltuja annoksia verenpainetta alentavien ja hemodynaamisten vaikutusten on osoitettu jatkuvan vähintään 24 tuntia.

Hemodynaamikkatutkimukset essentiaalia verenpainetautia sairastavilla potilailla osoittivat, että verenpaineen alenemiseen liittyy valtimoiden ääreisvastuksen väheneminen ja sydämen minuuttitulavuuden suureneminen. Enalapriilin ottamisen jälkeen munuaisten verenvirtaus lisääntyi mutta glomerulusfiltraatio ei muuttunut. Natriumin tai veden kertymisestä elimistöön ei ollut merkkejä. Jos potilaan glomerulusfiltraatio ennen hoitoa oli alhainen, se kuitenkin yleensä parani.

Enalapriilin ottamisen jälkeen albuminuria ja proteinuria (IgG:n ja kokonaisproteiini) vähenivät lyhyissä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui diabeetikkoja ja ei-diabeetikkoja, joilla oli munuaissairaus.

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 tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 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 tyypin 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 kalsiuminestäjä, 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 lerkaniidipiinin aikaansaama vasodilataatio alkaa asteittain, akuuttia hypotensiota ja refleksitakykardiaa on havaittu verenpainepotilailla vain harvoin.

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

Enalapriili/lerkaniidipiini

Näiden aineiden yhdistelmällä on suurempi verenpaineen laskua voimistava vaikutus kuin kummallakaan komponentilla yksinään.

- Zanipress 10mg/10mg

Keskeisessä faasin III kaksoissokkoutetussa kliinisessä lisätutkimuksessa, johon osallistui 342 sellaista potilasta, jotka eivät reagoineet riittävästi lerkaniidipiinihoitoon annoksella 10 mg (istuma-asennossa mitattu diastolinen verenpaine (SDBP) 95–114 ja systolinen verenpaine (SSBP) 140–189 mmHg), matalimman SSBP:n lasku oli 5,4 mmHg suurempi yhdistelmähoitoa (enalapriili 10 mg / lerkaniidipiini 10 mg) saaneessa ryhmässä kuin pelkästään 10 mg lerkaniidipiinia saaneessa ryhmässä 12 viikon kaksoissokkohoitoon jälkeen (-7,7 mmHg vs -2,3 mmHg, $p < 0,001$). Myös matalimman SDBP:n aleneminen oli 2,8 mmHg suurempi (-7,1 mmHg) yhdistelmävalmisteella monoterapiaan (-4,3 mmHg) verrattuna ($p < 0,001$). Hoitovasteen saavuttaneiden osuus oli merkitsevästi suurempi yhdistelmähoitossa (41 %) kuin monoterapiassa (24 %): ($p < 0,001$) SSBP:n osalta ja vastaavasti 35 % ja 24 % ($p = 0,032$) SDBP:n osalta. Merkitsevästi suurempi osuus (39%) yhdistelmähoitoa saaneista potilaista koki SSBP: n ($p < 0,001$) ja SDBP:n (29 % vs 19 %, $p = 0,023$) normalisoitumisen verrattuna monoterapiaa saaneisiin (22 %) potilaisiin. Avoimessa pitkäaikaisessa seurantatutkimuksessa sallittiin enalapriili/lerkaniidipiiniyhdistelmän titraus vahvuuteen 20 mg/10 mg; jos verenpaine pysyi $> 140/90$ mmHg: titraatio tehtiin 133/221 potilaalle ja SDBP normalisoitui titrauksen jälkeen kolmanneksella tapauksista.

- Zanipress 20mg/10mg

Keskeisessä faasin III kaksoissokkoutetussa kliinisessä lisätutkimuksessa, johon osallistui 327 sellaista potilasta, jotka eivät reagoineet riittävästi enalapriilihoitoon annoksella 20 mg (istuma-asennossa mitattu diastolinen verenpaine [SDBP] 95–114 ja systolinen verenpaine [SSBP] 140–189 mmHg), yhdistelmähoitoa (enalapriili 20 mg / lerkaniidipiini 10 mg) saaneessa ryhmässä ennen seuraavaa annosta mitatut matalimmat SSBP ja SDBP alenivat merkitsevästi enemmän verrattuna monoterapiaryhmään (-9,8 vs -6,7 mmHg, $p = 0,013$) sekä matalimmassa SDBP:ssä (-9,2 vs. -7,5 mmHg, $p = 0,015$). Hoitovasteen saavuttaneiden osuus ei ollut merkitsevästi suurempi yhdistelmähoitoryhmässä verrattuna monoterapiaryhmään (SDBP: 53 % vs. 43 %, $p = 0,076$ ja SSBP: 41 % vs. 33 %, $p = 0,116$). Se osuus potilaista, joilla SDBP ja SSBP normalisoituivat (SDBP: 48 % vs. 37 %, $p = 0,055$, SSBP: 33 % vs. 28 %, $p = 0,325$), ei ollut merkitsevästi suurempi yhdistelmähoitoryhmässä verrattuna monoterapiaryhmään.

- Zanipress 20mg/20mg

Satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa faktoritutkimuksessa, jossa oli lumelääkeryhmä ja aktiivinen kontrolliryhmä ja johon osallistui 1039 keskivaikeaa verenpainetta sairastavaa potilasta (vastaanotolla mitattu SDBP 100-109 mmHg, SSBP < 180 mmHg ja kotona mitattu DBP ≥ 85 mmHg), 20mg/20 mg yhdistelmähoitoa saaneiden potilaiden vastaanotolla ja kotona mitatut SDBP- ja SSBP-arvot alenivat selvästi enemmän verrattuna lumelääkettä saaneisiin ($p < 0,001$). Kliinisesti merkittäviä eroja muutoksissa lähtötasosta vastaanotolla mitattuun matalimpaan SDBP:hen havaittiin 20mg/20mg yhdistelmähoitoon (-15,2 mmHg, $n = 113$) ja pelkän 20mg enalapriilin (-11,3 mmHg, $P = 0,004$, $n = 113$) tai pelkän 20 mg lerkaniidipiinin välillä (-13,0 mmHg, $p = 0,092$, $n = 113$). Samalla tavoin kliinisesti merkitseviä eroja muutoksissa lähtötasosta vastaanotolla mitattuun matalimpaan SSBP:hen havaittiin 20 mg/20 mg yhdistelmähoitoon (-19,2 mmHg) ja pelkän 20 mg lerkaniidipiinihoidon (-13,0 mmHg, $P = 0,002$) tai pelkän 20 mg enalapriilihoidon välillä (-15,3 mmHg, $P = 0,055$).

Kliinisesti merkittäviä eroja havaittiin myös kotona mitatussa SBP:ssä ja DBP:ssä. Hoitovasteen saavuttaneiden määrä (SDBP 75 % ja SSBP 71 %) oli merkitsevästi suurempi 20 mg/20 mg yhdistelmähoidolla verrattuna lumelääkkeeseen ($p < 0,001$) tai kumpaankaan monoterapiaan ($p < 0,01$). Verenpaineen normalisoituminen saavutettiin useammin 20mg/20 mg yhdistelmähoidolla (42 %) kuin lumelääkkeellä (22 %).

5.2 Farmakokineetiikka

Enalapriilin ja lerkanidipiinin samanaikaisesta annosta ei ole havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

Enalapriilin farmakokineetiikka

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 noin 4 tuntia suun kautta otetun enalapriilimaleaattiannoksen jälkeen. Peroraalisen enalapriilin toistuvassa annostelussa enalapriilaatin efektiivinen kumulatiivinen puoliintumisaika on 11 tuntia. Potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti, seerumin vakaan tilan enalapriilipitoisuudet saavutettiin 4 hoitopäivän 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 kerran vuorokaudessa. Vaikean munuaisten vajaatoiminnan (kreatiniinipuhdistuma ≤ 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

Kun viidelle synnyttäneelle naiselle annettiin 20 mg:n kerta-annos suun kautta, keskimääräinen enalapriilin huippupitoisuus rintamaidossa oli 1,7 $\mu\text{g/l}$ (vaihteluväli 0,54–5,9 $\mu\text{g/l}$) 4–6 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Keskimääräinen enalapriilaatin huippupitoisuus oli 1,7 $\mu\text{g/l}$ (vaihteluväli 1,2–2,3 $\mu\text{g/l}$); huippupitoisuuksia ilmeni eri aikoina 24 tunnin aikana. Enalapriilin huippupitoisuuksien mukaan arvioitu rintamaidossa oleva

maksimimäärä, jonka pelkästään rintamaitoa ravinnoksi saava lapsi saa on noin 0,16 % äidin annoksesta painoon suhteutettuna. Enalapriilia 10 mg vuorokaudessa suun kautta 11 kuukauden ajan käyttäneen naisen enalapriilin huippupitoisuus rintamaidossa oli 2 µg/l 4 tuntia annoksen ottamisen jälkeen ja enalapriilaatin huippupitoisuus oli 0,75 µg/l noin 9 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Enalapriilin kokonaismäärä rintamaidosta mitattuna 24 tunnin aikana oli 1,44 µg/l ja enalapriilaatin kokonaismäärä oli 0,63 µg/l. Enalapriilaatin pitoisuuksia ei pystytty havaitsemaan rintamaidosta (< 0,2 µg/l) 4 tuntia yhden 5 mg:n enalapriiliannoksen ottamisen jälkeen yhdellä äidillä ja 10 mg:n enalapriiliannoksen ottamisen jälkeen kahdella äidillä; enalapriilipitoisuuksia ei määritetty.

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 terapeuttisia 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, terapeuttinen vaikutus kestää 24 tuntia. Toistuvaisannosten yhteydessä ei havaittu kertymistä elimistöön.

Lineaarisuus/epälineaarisuus

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 saturaantumiseen. Tämän perusteella hyötyosuus kasvaa annosta suurennettaessa.

Muut erityisväestöryhmät

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 hyötyosuus on todennäköisesti suurempi, koska lääkeaine metaboloituu yleensä laajamittaisesti maksan kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Enalapriilin ja lerkanidipiinin yhdistelmä

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

Seuraavat tiedot ovat olemassa eri komponenteista, enalapriilista ja lerkanidipiinista.

Enalapriili

Prekliinisistä tiedoista ei ilmene mitään erityistä vaaraa ihmisille. Tiedot perustuvat tavanomaisiin tutkimuksiin, joissa selvitetään turvallisuusfarmakologiaa, toistuvien annosten toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenista potentiaalia.

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 imetyksenaikana. Valmiste läpäisee istukan ja lääkettä erittyy maitoon. ACE:n estäjien, lääkeryhmänä, on osoitettu aiheuttavan haittavaikutuksia sikiön kehityksen loppuvaiheessa. Seurauksena on ollut sikiökuolemia ja synnyttäisiä vaikutuksia, erityisesti kallossa. Sikiötoksisuutta, kohdunsisäisen kasvun hidastumista ja avoimia valtimoiehityitä 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

Prekliinisistä tiedoista ei ilmene mitään erityistä vaaraa ihmisille. Tiedot perustuvat tavanomaisiin tutkimuksiin, joissa selvitetään turvallisuusfarmakologiaa, toistuvien annosten toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenista potentiaalia ja lisääntymistoksisuutta.

Pitkäkestoissa, rotilla ja koirilla tehdyissä tutkimuksissa havaitut vaikutukset johtuivat, suoraan tai epäsuorasti, suurten kalsiuminestäjäannosten 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 viivästyivät sikiön kehitystä. Rotilla ja kaneilla ei havaittu teratogeenisia vaikutuksia mutta

muiden dihydropyridiiniin on havaittu olevan teratogeenisiä eläimillä. Kun suuria annoksia (12 mg/kg/vrk) lerkanidipiiniä annettiin synnytyksen aikana, aiheutui synnytyshäiriöitä. Lerkanidipiiniin ja/tai sen metaboliittien jakautumista tiineissä eläimissä ja niiden erittymistä rintamaitoon ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ydin:

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Povidoni K30
Natriumvetykarbonaatti
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi 5cP
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 6000
Keltainen rautaoksidi (E172)
Talkki
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.
Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppit ja pakkauskoot

Polyamidi-alumiini-PVC/alumiini läpipainopakkaus
7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98 ja 100 tabletin pakkaukset.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Recordati Ireland Limited.
Raheens East,
Ringaskiddy
Co. Cork,
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

31231

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.2.2017