

## 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 lerkanidipiinihydrokloridia (vastaa 18,88 mg lerkanidipiinia).

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Oranssi, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, koko 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 lerkanidipiinitableteilla.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

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

##### *Ikääntyneet potilaat:*

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

##### *Munuaisten vajaatoiminta:*

Zanipress-valmisteen käyttö on vasta-aiheista, jos potilas sairastaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai jos potilas saa hemodialyysihoitoa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Erityinen varovaisuus on tarpeen, kun lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoa aloitetaan.

##### *Maksan vajaatoiminta:*

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*

Ei ole asianmukaista käyttää Zanipress-valmistetta pediatristen potilaiden verenpainetaudin hoidossa.

##### 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 ACE:n estäjille tai dihydropyridiini-ryhmän kalsiumkanavan salpaajille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Potilaalla on aiemmin esiintynyt angioedeemaa ACE:n estäjähoidon yhteydessä.
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Vasemman kammion ulosvirtauseste.
- Hoitamaton kongestiivinen sydämen vajaatoiminta.
- Epästabiili angina pectoris tai äskettäin (edeltävän 1 kuukauden aikana) tapahtunut sydäninfarkti.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min), mukaan lukien dialyysihoidon saavat potilaat.
- Samanaikainen seuraavien aineiden käyttö:
  - voimakkaat CYP3A4:n estäjät (ks. kohta 4.5)
  - siklosporiini (ks. kohta 4.5)
  - greippi tai greippimehu (ks. kohta 4.5)
- Samanaikainen käyttö sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa. Enalapriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).

Zanipress-valmisteen samanaikainen käyttö aliskirenia sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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 vaikea sydämen vajaatoiminta ja siksi heillä on suuria loop-diureettiannoksia, hyponatremiaa tai 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 fysiologista 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

Lerkanidipiinia pitää antaa varoen potilaille, joilla on sairaas sinus -oireyhtymä (ilman tahdistinta).

#### Vasemman kammion vajaatoiminta

Vaikka kontrolloiduissa hemodynamiikkatutkimuksissa ei todettu kammio toiminnan heikentymistä, varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on vasemman kammion toimintahäiriö.

### Iskeeminen sydänsairaus

On esitetty, että eräät lyhytvaikutteiset dihydropyridiinit saattavat suurentaa iskeemistä sydänsairautta sairastavien potilaiden kardiovaskulaarista riskiä. Vaikka lerkanidipiini on pitkävaikutteinen, varovaisuus on tarpeen 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

Erityinen varovaisuus on tarpeen, kun lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat aloittavat enalapriilihoidon. Rutiininomainen seerumin kalium- ja kreatiniinipitoisuuden 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 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

Jos potilaalla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma, hänellä on erityinen hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan kehittymisen riski ACE:n estäjähoitoon aikana. Munuaisten toiminta voi heikentyä, vaikka seerumin kreatiniinipitoisuus muuttuisi vain vähän. 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 harvoin liittynyt oireyhtymä, joka alkaa keltaisuudella tai maksatulehduksella ja etenee äkilliseen maksanekroosiin ja johtaa (joskus) kuolemaan. Tämän oireyhtymän mekanismeja ei tunneta. Jos ACE:n estäjähoitoa saavalla potilaalla esiintyy keltaisuutta tai huomattavaa maksaentsyymien nousua, tulee ACE:n estäjähoito keskeyttää ja asianmukainen seuranta aloittaa.

### Peritoneaalidialyysi

Lerkanidipiinin käyttöön on liittynyt peritoneaalidialyysipotilailla samean peritoneaalinesteen kehittymistä. Sameus johtuu peritoneaalinesteen triglyseridipitoisuuden suurenemisesta. Tämän ilmiön mekanismeja ei tunneta, ja sameus häviää yleensä pian lerkanidipiinihoidon lopettamisen jälkeen. Tämä on tärkeä tunnistaa, sillä sameaa peritoneaalinestettä voidaan erehtyä pitämään merkinä infektioeräisestä vatsakalvotulehduksesta, joka tällöin tarpeettomasti johtaisi sairaalahoitoon ja empiriseen antibioottihoitoon.

### Neutropenia/agranulosytoosi

Neutropenia/agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiaa on raportoitu ilmenneen ACE:n estäjiä käyttäville 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 immunosuppressiivisillä 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, leukosyyttien 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. Niissäkin tapauksissa, joissa vain kieli on turvonnut eikä hengitysvaikeuksia ole ollut, potilaat saattavat tarvita pidempää seurantaa, sillä antihistamiini- ja kortikosteroidihoito ei välttämättä ole riittävä.

Sellaisen angioedeeman, johon on liittynyt kurkunpään tai kielen turvotusta, on hyvin harvoissa tapauksissa raportoitu johtaneen kuolemaan. Potilailla, joilla kieli, äänihuulet tai nielu on turvonnut, hengitystiet todennäköisesti ahtautuvat, etenkin, jos aiemmin on tehty hengitysteihin liittynyt leikkaus. Jos turvotusta esiintyy kielessä, äänihuulissa tai nielussa, jolloin voi aiheutua hengitystietukos, asianmukainen hoito tulee aloittaa viipymättä, esim. adrenaliiniliuoksen antaminen 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). ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriliä ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen angioedeeman riskin vuoksi. Hoitoa sakubitriliä ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmistelella ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen enalapriiliannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia. Enalapriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitriliä ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen 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 hyönteisten myrkyin siedätyshoidon aikana

Henkeä uhkaavia anafylaktoidireaktioita on esiintynyt harvoin, kun hyönteisten myrkyin siedätyshoidon aikana on samanaikaisesti käytetty ACE:n estäjää. Nämä reaktiot voidaan välttää keskeyttämällä ACE:n estäjähoito ennen kutakin siedätyshoitokertaa.

#### Anafylaktoidiset reaktiot LDL-afereesin aikana

Henkeä uhkaavia anafylaktoidireaktioita on esiintynyt harvoin, kun ACE:n estäjää on käytetty samanaikaisesti dekstraanisulfaatilla 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 reniinierityksen aiheuttamaa angiotensiini II:n muodostumista. Jos tämän mekanismin seurauksena tulee hypotensiota, se voidaan korjata volyymillä.

#### Seerumin kaliumpitoisuus

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, koska ne estävät aldosteronin vapautumista. Jos potilaan munuaisten toiminta on normaali, tällainen vaikutus ei tavallisesti ole merkittävä. Hyperkalemia on kuitenkin mahdollinen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa ja/tai potilas käyttää kaliumlisä (mukaan lukien suolankorvikkeita), kaliumia säästäviä diureetteja, trimetopriimia tai kotrimoksatsolia (eli trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävää yhdistelmävalmistetta), ja etenkin jos potilas käyttää aldosteronin estäjiä tai angiotensiiniireseptorin salpaajia. Jos potilas käyttää ACE:n estäjiä, kaliumia säästävien diureettien ja angiotensiiniireseptorin salpaajien käytössä pitää olla varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toimintaa pitää seurata (ks. kohta 4.5).

#### Litium

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

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

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö suurentaa 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 plasman lerkanidipiinipitoisuutta siten, että lerkanidipiinin teho voi heikentyä odotetusta (ks. kohta 4.5).

#### Etniset erot

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

#### Raskaus

Zanipress-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 aikanakin 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

Zanipress-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

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

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

Seuraavia yhteisvaikutuksia on lisäksi havaittu yhdistelmävalmisteeseen jommankumman vaikuttavan aineen kanssa.

### ***Enalapriilimaleaatti***

#### Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet

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

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

#### 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 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, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet

Vaikka seerumin kaliumpitoisuus pysyy tavallisesti normaalirajoissa, joillakin enalapriilihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä hyperkalemiaa. Kaliumia säästävistä diureeteista (esim. spironolaktonista, triamterenista tai amiloridista), kaliumlisistä tai kaliumia sisältävistä suolankorvikkeista voi aiheutua huomattavasti suurentunut seerumin kaliumpitoisuus. Hoidossa on oltava varovainen myös, jos enalapriilin 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. Enalapriilin ja edellä mainittujen lääkkeiden käyttöä yhdistelmänä ei sen vuoksi suositella. Jos samanaikainen käyttö on aiheellista, hoidossa on oltava varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tihein väliajoin.

#### 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.

### 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

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 / narkootiset aineet

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

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

Tulehduskipulääkkeiden, mukaan lukien selektiivisten COX-2:n estäjien käyttö saattaa heikentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden tehoa. Sen vuoksi tulehduskipulääkkeet, mukaan lukien selektiiviset COX-2:n estäjät, voivat heikentää angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa tehoa.

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 voi esiintyä akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, erityisesti jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt (esim. ikääntyneillä tai potilailla, joilla on nestevajaus). Tämän vuoksi yhdistelmän käytössä pitää noudattaa varovaisuutta, kun potilaan munuaisten toiminta on heikentynyttä. Potilaiden nesteytyksen pitää olla riittävää, ja munuaisten toiminnan seuraamista pitää harkita samanaikaisen hoidon aloituksen jälkeen ja säännöllisesti sen jälkeen.

### Kulta

Potilaille, joita hoidetaan kultainjektioilla (natriumaurotiomalaatti) 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 voi lisätä 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.

### Asetyyilisalisyylihapo, trombolyytit ja beetasalpaajat

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

### ***Lerkanidipiini***

#### ***Yhdistelmät, joiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista***

##### CYP3A4:n estäjät

Lerkanidipiinin tiedetään metaboloituvan CYP3A4-entsyymin välityksellä. Tämän vuoksi CYP3A4-entsyymin estäjien samanaikainen käyttö saattaa vaikuttaa lerkanidipiinin metaboliaan ja eliminaatioon. Yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa käytettiin voimakasta CYP3A4-entsyymin estäjää ketokonatsolia, lerkanidipiinipitoisuus plasmassa suureni huomattavasti (S-lerkanidipiinin pitoisuuspinta-alan (AUC) 15-kertainen suureneminen ja  $C_{max}$ -arvon 8-kertainen suureneminen). Lerkanidipiinin ja CYP3A4-entsyymin estäjien (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri, erytromysiini, troleandomysiini, klaritromysiini) samanaikaista käyttöä pitäisi välttää (ks. kohta 4.3).

##### Siklosporiini

Siklosporiinin ja lerkanidipiinin samanaikaisen käytön on havaittu johtavan molempien lääkeaineiden suurentuneisiin pitoisuuksiin plasmassa. Kun terveille nuorille vapaaehtoisille tehdyssä tutkimuksessa annettiin siklosporiinia 3 tuntia lerkanidipiinin annon jälkeen, plasman lerkanidipiinipitoisuus ei muuttunut, mutta siklosporiinin AUC suureni 27 %. Kun lerkanidipiinia ja siklosporiinia annettiin samanaikaisesti, lerkanidipiinin pitoisuus suureni kuitenkin kolminkertaiseksi ja siklosporiinin AUC suureni 21 %.

Siklosporiinia ja lerkanidipiinia ei pitäisi käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3).

##### Greippi ja greippimehu

Kuten muidenkin dihydropyridiinien, myös lerkanidipiinin metabolia on herkkä greipin ja greippimehun estävälle vaikutukselle, mikä lisää lerkanidipiinin systeemistä hyötyosuutta ja voimistaa verenpaineen laskua. Lerkanidipiinia ei pitäisi käyttää samanaikaisesti greipin tai greippimehun kanssa (ks. kohta 4.3).

#### ***Samanaikaista käyttöä ei suositella***

##### CYP3A4:n induktorit

Lerkanidipiinin ja CYP3A4:n induktorien, kuten antikonvulsanttien (esim. fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsopiini) ja rifampisiinin, yhteiskäyttöön pitäisi suhtautua varovaisesti, koska verenpainetta alentava vaikutus saattaa heikentyä. Verenpainetta pitää seurata tavallista tiheämmin yhteiskäytön aikana (ks. kohta 4.4).

##### Alkoholi

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

#### ***Varotoimet mukaan lukien annoksen muuttaminen***

##### CYP3A4:n substraatit

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

##### Midatsolaami

Kun vapaaehtoisille, iäkkäille potilaille annettiin lerkanidipiinia (20 mg) yhdessä midatsolaamin kanssa suun kautta, lerkanidipiinin imeytyminen lisääntyi (noin 40 %) ja imeytymisnopeus hidastui ( $t_{max}$  piteni 1,75 tunnista 3 tuntiin). Midatsolaamin pitoisuudet eivät muuttuneet.

##### Metoprololi

Kun lerkanidipiinia annettiin yhdessä metoprololin kanssa, joka on pääasiassa maksassa eliminoituva beetasalpaaja, metoprololin biologinen hyötyosuus pysyi muuttumattomana, mutta lerkanidipiinin



hyötyosuus pieneni 50 %. Tällainen vaikutus saattaa johtua beetasalpaajien aiheuttamasta maksan verenkierron vähenemisestä, ja näin saattaa siitä syystä tapahtua myös muiden saman ryhmän lääkkeiden käytön yhteydessä. Lerkaniidipiinia voidaan siis antaa turvallisesti yhdessä  $\beta$ -adrenergisten salpaajien kanssa, mutta annoksen muuttaminen saattaa olla aiheellista.

#### Digoksiini

Kun  $\beta$ -metyylidigoksiinilla jatkuvasti hoidettaville potilaille annettiin samanaikaisesti 20 mg:n annos lerkaniidipiinia, ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Digoksiinin  $C_{max}$ -arvo kuitenkin suureni keskimäärin 33 %, mutta AUC-arvo tai munuaispuhdistuma eivät muuttuneet merkittävästi. Jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti digoksiinilla, heidän tilaansa tulee seurata tarkasti kliinisesti digoksiinitoksisuuden merkkien huomaamiseksi.

#### **Samanaikainen käyttö muiden lääkkeiden kanssa**

##### 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.

##### 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.

##### 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 aktiivisen metaboliitin,  $\beta$ -hydroksihapon, arvo 28 %:lla. Näillä muutoksilla ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä. Yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa, kun lerkaniidipiini otetaan aamulla ja simvastatiini suositusten mukaisesti illalla.

##### Varfariini

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

##### Diureetit ja ACE:n estäjät

Lerkaniidipiinin anto yhdessä diureettien ja ACE:n estäjien kanssa on osoittautunut turvallisiksi.

##### Muut verenpaineeseen vaikuttavat lääkkeet

Kuten kaikkien verenpainelääkkeiden kohdalla, verenpainetta alentava vaikutus voi lisääntyä, kun lerkaniidipiinia käytetään muiden verenpaineeseen vaikuttavien lääkkeiden kanssa. Tällaisia ovat esimerkiksi virtsaoireiden hoitoon käytettävät alfasalpaajat, trisykliset masennuslääkkeet ja neuroleptit. Päinvastoin saattaa verenpainetta alentava vaikutus vähentyä, kun samanaikaisesti käytetään kortikosteroideja.

##### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

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

### Raskaus

#### *Enalapriili*

ACE:n estäjien (enalapriilin) käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). ACE:n estäjien (enalapriilin) 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 suurentaa teratogeenisuusriskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Ellei ACE:n estäjähoitoa katsota välttämättömäksi, raskautta toivovalle potilaalle tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjähoito on lopetettava heti ja tarvittaessa aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus ACE:n estäjille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten vajaatoiminta, lapsiveden määrän pieneneminen, kallon luutumisen hidastuminen) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toimintahäiriö, hypotensio ja hyperkalemia) (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*

Ei ole olemassa tietoja lerkanidipiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole todettu teratogeenisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.3), mutta niitä on havaittu muilla dihydropyridiiniyhdisteillä. Lerkanidipiinin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä (ks. kohta 4.4).

#### *Enalapriili ja lerkanidipiini yhdessä*

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja enalapriilimaleaatin/lerkanidipiinihydrokloridin käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3).

Zanipress-valmistetta ei saa käyttää toisen eikä kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Sen käyttöä ei suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana eikä sellaisten hedelmällisessä iässä olevien naisten hoitoon, jotka eivät käytä ehkäisyä.

### Imetys

#### *Enalapriili*

Vähäisten farmakokineettisten tietojen perusteella rintamaitoon erittyy läikeainetta hyvin pieninä pitoisuuksina (ks. kohta 5.2). Vaikka nämä pitoisuudet vaikuttavat kliinisesti merkityksettömiltä, enalapriilin käyttöä ei suositella imetyksen aikana, jos lapsi on ennenaikaisesti syntynyt, eikä ensimmäisten synnytyksen jälkeisten viikkojen aikana, sillä on olemassa hypoteettinen sydän- ja verisuonivaikutusten sekä munuaisvaikutusten riski, eikä kliinistä kokemusta ole riittävästi. Kun imetettävä lapsi on vanhempi, enalapriilin käyttöä äidin hoidossa voidaan harkita, jos hoitoa pidetään välttämättömänä ja lapsen tilaa tarkkaillaan haittavaikutusten varalta.

#### *Lerkanidipiini*

Ei tiedetä, erittyvätkö lerkanidipiini/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Lerkanidipiinia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

#### *Enalapriili ja lerkanidipiini yhdessä*

Tämän vuoksi Zanipress-valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana.

### Hedelmällisyys

Lerkanidipiinia koskevia kliinisiä tietoja ei ole käytettävissä. 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 arvioitu viidessä kaksoissokkoutetussa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa ja kahdessa pitkäkestoisessa avoimessa jatkotutkimuksessa. Kaikkiaan 1141 potilasta on saanut Zanipress-valmistetta (vahvuudet 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg ja 20 mg/20 mg). Yhdistelmähoiton aikana havaitut haittavaikutukset ovat samoja kuin aiemmin on havaittu jommankumman vaikuttavan aineen käytön aikana yksinään. Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset Zanipress-hoidon aikana olivat yskä (4,03 %), heitehuimaus (1,67 %) ja päänsärky (1,67 %).

### Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa kliinisissä Zanipress-tutkimuksissa (vahvuudet 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg ja 20 mg/20 mg) raportoidut haittavaikutukset, joilla on kohtuullinen syysuhde hoitoon, on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja seuraavan yleisyyssuokittelun mukaisesti: hyvin yleinen (>1/10), yleinen (≥1/100, <1/10), melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100), harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000), hyvin harvinainen (<1/ 10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Veri ja imukudos</b>	
Melko harvinainen	Trombosytopenia
Harvinainen	Hemoglobiiniarvon pieneneminen
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Harvinainen	Yliherkkyys
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Melko harvinainen	Hyperkalemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Melko harvinainen	Ahdistuneisuus
<b>Hermosto</b>	
Yleinen	Heitehuimaus, päänsärky
Melko harvinainen	Asentohuimaus
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
Melko harvinainen	Kiertohuimaus
Harvinainen	Tinnitus
<b>Sydän</b>	
Melko harvinainen	Takykardia, palpitaatiot
<b>Verisuonisto</b>	
Melko harvinainen	Punoitus, hypotensio
Harvinainen	Verenkierron romahtaminen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Yleinen	Yskä
Harvinainen	Kurkun kuivuminen, kipu suussa ja nielussa
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Melko harvinainen	Vatsakipu, ummetus, pahoinvointi
Harvinainen	Ruoansulatushäiriöt, huulten turvotus, kielen häiriö, ripuli, suun kuivuus, ientulehdus

<b>Maksa ja sappi</b>	
Melko harvinainen	ALAT-arvon suureneminen, ASAT-arvon suureneminen
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Melko harvinainen	Eryteema
Harvinainen	Angioedeema, kasvojen turvotus, ihotulehdus, ihottuma, urtikaria
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Melko harvinainen	Nivelkipu
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Melko harvinainen	Pollakisuria
Harvinainen	Nokturia, polyuria
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
Harvinainen	Erektiohäiriöt
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Melko harvinainen	Astenia, uupumus, kuumuuden tunne, ääreisturvotus

*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 %	-
Väsytys	-	-	-	0,9 %

### Lisätietoja yksittäisistä komponenteista

Toisella valmisteen vaikuttavista aineista (enalapriili tai lerkanidipiini) raportoituja haittavaikutuksia voi mahdollisesti esiintyä myös Zanipress-valmisteen käytön yhteydessä, vaikka niitä ei olisi havaittu kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä käytössä.

#### Pelkkä enalapriili

Enalapriilin on raportoitu aiheuttaneen mm. seuraavia haittavaikutuksia:

#### *Veri ja imukudos:*

Melko harvinainen: anemia (mukaan lukien aplastinen ja hemolyyttinen)

Harvinainen: neutropenia, hemoglobiiniarvon pieneneminen, hematokriittiarvon pieneneminen, trombosytopenia, agranulosytoosi, luuydinlama, pansytopenia, lymfadenopatia, autoimmuunisairaudet

#### *Umpieritys:*

Tuntematon: antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriö (SIADH)

#### *Aineenvaihdunta ja ravitsemus:*

Melko harvinainen: hypoglykemia (ks. kohta 4.4)

*Psyykkiset häiriöt:*

Yleinen: masennus

Melko harvinainen: sekavuus, hermostuneisuus, unettomuus

Harvinainen: poikkeavat unet, unihäiriöt

*Hermosto:*

Hyvin yleinen: heitehuimaus

Yleinen: päänsärky, pyörtyminen, makuhäiriöt

Melko harvinainen: uneliaisuus, parestesiat, kierto- ja kiertohuimaus

*Silmät:*

Hyvin yleinen: näön hämärtyminen

*Kuulo ja tasapainoelin:*

Melko harvinainen: tinnitus

*Sydän:*

Yleinen: rintakipu, rytmihäiriöt, angina pectoris, takykardia

Melko harvinainen: sydämentykytys, sydäninfarkti tai aivoverisuonitapahtuma\*, mahdollisesti liiallisen hypotension takia suuren riskin potilailla (ks. kohta 4.4)

\* *Esiintyvyyksiheys oli vastaava kuin lume- ja aktiivikontrolliryhmissä kliinisissä tutkimuksissa.*

*Verisuonisto:*

Yleinen: hypotensio (myös ortostaattinen hypotensio)

Melko harvinainen: kuumat aallot, ortostaattinen hypotensio

Harvinainen: Raynaud'n ilmiö

*Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:*

Hyvin yleinen: yskä

Yleinen: hengenahdistus

Melko harvinainen: voimakas nuha, kurkkukipu ja äänen käheys, bronkospasmi/astma

Harvinainen: keuhkoinfiltraatit, nuha, allerginen alveoliitti/eosinofiilinen keuhkokuume

*Ruoansulatuselimistö:*

Hyvin yleinen: pahoinvointi

Yleinen: ripuli, vatsakipu

Melko harvinainen: ileus, haimatulehdus, oksentelu, dyspepsia, ummetus, ruokahaluttomuus, mahalaukun ärsytys, suun kuivuuksuus, peptinen haavauma

Harvinainen: stomatiitti/aftaiset haavaumat, glossiitti

Hyvin harvinainen: suoliston angioedeema

*Maksa ja sappi:*

Harvinainen: maksan vajaatoiminta, maksatulehdus – joko hepatosellulaarinen tai kolestaattinen maksatulehdus, maksatulehdus, johon liittyy maksakuolio, kolestaasi (mukaan lukien ikterus)

*Iho ja ihonalainen kudos:*

Yleinen: ihottuma, yliherkkyys/angioneuroottinen edeema: kasvojen, raajojen, huulten, kielen, äänihuulten ja/tai kurkunpään angioneuroottista edeemaa on raportoitu (ks. kohta 4.4)

Melko harvinainen: liikkahikoilu, kutina, urtikaria, alopesia

Harvinainen: erythema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, eksfoliativinen dermatiitti, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, pemfigus, erythrodermia

On raportoitu oireyhdistelmää, johon voi kuulua joitakin tai kaikki seuraavista oireista: kuume, serosiitti, vaskuliitti, lihaskipu/lihastulehdus, nivelkipu/niveltulehdus, positiiviset tumavasta-aineet, kohonnut lasko, eosinofilia ja leukosytoosi. Ihottumaa, valoyliherkkyyttä tai muita iho-oireita saattaa esiintyä.

*Luusto, lihakset ja sidekudos:*

Melko harvinainen: lihaskrampit

*Munuaiset ja virtsatiet:*

Melko harvinainen: munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta, proteinuria

Harvinainen: oliguria

*Sukupuolielimet ja rinnat:*

Melko harvinainen: impotenssi

Harvinainen: gynekomastia

*Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat:*

Hyvin yleinen: astenia

Yleinen: uupumus

Melko harvinainen: huonovointisuus, kuume

*Tutkimukset:*

Yleinen: hyperkalemia, seerumin kreatiinipitoisuuden suureneminen

Melko harvinainen: veren ureapitoisuuden suureneminen, hyponatremia

Harvinainen: maksaentsyymiarvojen suureneminen, seerumin bilirubiiniarvojen suureneminen

*Pelkkä lerkanidipiini*

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen useimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat ääreisturvotus, päänsärky, kuumat aallot, takykardia ja sydämentykytys.

*Immuunijärjestelmä:*

Harvinainen: yliherkkyys

*Hermosto:*

Yleinen: päänsärky

Melko harvinainen: heitehuimaus

Harvinainen: uneliaisuus, pyörtyminen

*Sydän:*

Yleinen: takykardia, sydämentykytys

Harvinainen: angina pectoris

*Verisuonisto:*

Yleinen: punoitus

Melko harvinainen: hypotensio

*Ruoansulatuselimistö:*

Melko harvinainen: pahoinvointi, dyspepsia, ylävatsakipu

Harvinainen: oksentelu, ripuli

Tuntematon: ienten liikakasvu<sup>1</sup>, samea peritoneaalialialyysineste<sup>1</sup>

*Maksa ja sappi:*

Tuntematon: seerumin transaminaasiarvojen suureneminen<sup>1</sup>

*Iho ja ihonalainen kudos:*

Melko harvinainen: ihottuma, kutina

Harvinainen: nokkosihottuma

Tuntematon: angioedeema<sup>1</sup>

*Luusto, lihakset ja sidekudos:*

Melko harvinainen: lihaskipu

#### *Munuaiset ja virtsatiet:*

Melko harvinainen: polyuria

Harvinainen: tiheävirtsaus

#### *Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:*

Yleinen: ääreisturvotus

Melko harvinainen: astenia, uupumus

Harvinainen: rintakipu

<sup>1</sup> Haittavaikutukset perustuvat maailmanlaajuisiin spontaaneihin raportointitietoihin markkinoilletulon jälkeiseltä ajalta.

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 sydäninfarktitaapauksia saatetaan todeta. 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. Terveystuhoon 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**

Valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu muutamia tarkoituksellisia enalapriilin/lerkanidipiinin (annokset 100 mg–1 000 mg kumpaakin lääkeainetta) yliannostustapauksia, jotka ovat vaatineet sairaalahoitoa. Raportoidut oireet (systolisen verenpaineen aleneminen, bradykardia, levottomuus, uneliaisuus ja kylkikipu) ovat voineet johtua myös muiden lääkkeiden (esim. beetasalpaajien) samanaikaisesta käytöstä suurina annoksina.

#### Pelkän enalapriilin tai lerkanidipiinin aiheuttamat yliannostusoireet:

Huomattavimmat tähän mennessä raportoitujen yliannostustapausten piirteet ovat merkittävä hypotensio (alkaa n. kuuden tunnin kuluttua tablettien ottamisen jälkeen) ja samanaikainen reniini-angiotensiinijärjestelmän salpaus sekä stupor. ACE:n estäjien yliannostukseen liittyviä oireita saattavat olla mm. verenkiertosokki, elektrolyyttihäiriöt, munuaisten vajaatoiminta, hyperventilaatio, takykardia, sydämentykytys, bradykardia, heitehuimaus, ahdistuneisuus ja yskä. Suun kautta otetun 300 mg:n enalapriiliannoksen jälkeen seerumissa on todettu 100-kertainen ja 440 mg:n enalapriiliannoksen jälkeen 200-kertainen enalapriilipitoisuus hoitoannosten jälkeisiin tavanomaisiin pitoisuuksiin verrattuna.

Muiden dihydropyridiiniinien tavoin lerkanidipiinin yliannostus aiheuttaa voimakasta perifeeristä vasodilataatiota, voimakasta hypotensiota ja refleksitakykardiaa. Hyvin suuria annoksia käytettäessä ääresselektiivisyys voi kuitenkin hävitä, mikä aiheuttaa bradykardian ja negatiivisen inotrooppisen vaikutuksen. Tavallisimpia yliannostustapauksiin liittyneitä haittavaikutuksia ovat olleet hypotensio, heitehuimaus, päänsärky ja sydämentykytys.

#### Pelkän enalapriilin tai lerkanidipiinin aiheuttamien yliannostusoireiden hoito:

Enalapriilin yliannostuksen suositeltu hoito on suolaliuoksen anto laskimoinfuusiona. Jos hypotensiota ilmenee, potilas tulee asettaa sokkiasentoon. Hoitoa angiotensiini II -infuusiolla ja/tai laskimoon

annettavilla katekoliamiineilla voidaan myös harkita, jos niitä on käytettävissä. Jos tabletit on otettu äskettäin, tulee pyrkiä poistamaan enalapriilimaleaatti elimistöstä (esim. oksennuttaminen, mahahuuhtelu, absorboivien aineiden tai natriumsulfaatin antaminen). 7Enalapriilaatti voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä (ks. kohta 4.4). Tahdistinhoitoa tarvitaan, jos bradykardia ei reagoi hoitoon. Elintoimintoja, seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinipitoisuuksia tulee seurata jatkuvasti.

Lerkanidipiiniyliannostuksen yhteydessä kliinisesti merkittävä hypotensio vaatii aktiivista kardiovaskulaarista tukea, kuten sydäntoiminnan ja hengityksen tiheää seuranta, raajojen kohottamista ja kiertävän nestetilavuuden ja virtsanerityksen seuranta. Koska lerkanidipiinin farmakologinen vaikutus säilyy pitkään, potilaan kardiovaskulaarista tilaa on välttämätöntä seurata vähintään 24 tuntia. Koska valmiste sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, dialyysi ei todennäköisesti tehoa. Kun potilaalla odotetaan olevan keskivaikea tai vaikea myrkytystila, hänen tilaansa on seurattava tehovalvonnan yksikössä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ACE:n estäjät ja kalsiumkanavan salpaajat: enalapriili ja lerkanidipiini.

ATC-koodi: C09BB02

Zanipress on ACE:n estäjästä (enalapriili) ja kalsiuminestäjästä (lerkanidipiini) muodostuva kiinteä yhdistelmävalmiste. Ne ovat verenpainetta alentavia yhdisteitä, joilla on toisiaan täydentävät vaikutusmekanismit essentiaalia hypertensiota sairastavien potilaiden verenpaineen hallintaan.

#### Enalapriili

Enalapriilimaleaatti on enalapriilin maleaattisuola, kahden aminohapon (L-alaniinin ja L-proliinin) johdos. 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 reniiniaktiivisuus 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 terapeuttisen vaikutuksen kannalta ei kuitenkaan vielä ymmärretä.

Vaikka enalapriilin verenpainetta alentava vaikutus johtuu pääasiassa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän suppressiosta, enalapriili alentaa verenpainetta myös sella isilla 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 valmisteeseen ottamisen jälkeen. Vaikutuksen kesto riippuu annoksesta, mutta käytettäessä suositeltuja annoksia verenpainetta alentavien ja hemodynaamisten vaikutusten on osoitettu jatkuvan vähintään 24 tuntia.



Hemodynaamikatutkimukset essentiaalia verenpainetautiä sairastavilla potilailla osoittivat, että verenpaineen alenemiseen liittyy valtimoiden ääreisvastuksen väheneminen ja sydämen minuuttitilavuuden suureneminen; sydämensyke muuttui vain vähän tai ei lainkaan. 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 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 aineiden yhdistelmällä on suurempi verenpaineen laskua voimistava vaikutus kuin kummallakaan komponentilla yksinään.

- Zanipress 10 mg/10 mg

Keskeisessä faasin III kaksoissokkoutetussa kliinisessä lisätutkimuksessa, johon osallistui 342 sellaista potilasta, jotka eivät reagoineet riittävästi lerkanidipiinihoitoon annoksella 10 mg (istuma-asennossa

mitattu diastolinen verenpaine (SDBP) 95–114 ja systolinen verenpaine (SSBP) 140–189 mmHg SSBP:n minimiarvo pieneni 5,4 mmHg enemmän yhdistelmähoitoa (enalapriili 10 mg / lerkanidipiini 10 mg) saaneessa ryhmässä kuin pelkästään 10 mg lerkanidipiiniä saaneessa ryhmässä 12 viikon kaksoissokkoutetun hoidon jälkeen (-7,7 mmHg vs. -2,3 mmHg,  $p < 0,001$ ). Myös SDBP:n minimiarvo pieneni 2,8 mmHg enemmän yhdistelmähoidolla kuin monoterapialla (-7,1 mmHg vs. -4,3 mmHg,  $p < 0,001$ ). Hoitoon reagoineiden osuus oli merkitsevästi suurempi yhdistelmähoitoryhmässä kuin monoterapiaryhmässä: SSBP 41 % vs. 24 % ( $p < 0,001$ ) ja SDBP 35 % vs. 24 % ( $p = 0,032$ ). Merkitsevästi suuremmalla osalla yhdistelmähoitoryhmän potilaista SSBP (39 % vs. 22 %,  $p < 0,001$ ) ja SDBP (29 % vs. 19 %,  $p = 0,023$ ) normalisoituivat verrattuna monoterapiaryhmään. Tämän tutkimuksen pitkäkestoisessa avoimessa seurantavaiheessa oli mahdollista titrata yhdistelmähoidon annos tasolle enalapriili 20 mg/lerkanidipiini 10 mg, jos verenpaine pysyi tason 140/90 mmHg yläpuolella: annokset titrattiin 133 potilaalla 221 potilaasta ja SDBP normalisoitui titrauksen jälkeen kolmanneksella heistä.

- Zanipress 20 mg/10 mg

Keskeisessä faasin III kaksoissokkoutetussa kliinisessä lisätutkimuksessa, johon osallistui 327 sellaista potilasta, jotka eivät reagoineet riittävästi enalapriilihoitoon annoksella 20 mg (SDBP 95–114 ja SSBP 140–189 mmHg), 20 mg enalapriilia/10 mg lerkanidipiiniä saaneilla potilailla SSBP:n (-9,8 vs. -6,7 mmHg,  $p = 0,013$ ) ja SDBP:n (-9,2 vs. -7,5 mmHg,  $p = 0,015$ ) minimiarvot alenivat merkitsevästi enemmän kuin monoterapiaa saaneilla. Hoitovasteen saavuttaneiden osuus ei ollut merkitsevästi suurempi yhdistelmähoitoryhmässä verrattuna monoterapiaryhmään (SDBP: 53 % vs. 43 %,  $p = 0,076$ ; SSBP: 41 % vs. 33 %,  $p = 0,116$ ). 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 20 mg/20 mg

Lume- ja aktiivikontrolloidussa satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa faktoritutkimuksessa tarkasteltiin 1 039 potilasta, joilla oli kohtalaisesti kohonnut verenpaine (vastaanotolla mitattu SDBP 100–109 mmHg, SSBP < 180 mmHg ja kotona mitattu diastolinen verenpaine  $\geq 85$  mmHg). Niillä potilailla, jotka saivat 20 mg enalapriilia/20 mg lerkanidipiiniä, vastaanotolla ja kotona mitatut SDBP ja SSBP alenivat merkitsevästi enemmän kuin lumelääkettä saaneilla ( $P < 0,001$ ). Kliinisesti merkittäviä eroja muutoksessa vastaanotolla mitatusta SDBP:n lähtötilanteen minimiarvosta havaittiin yhdistelmähoidon (20 mg/20 mg; -15,2 mmHg,  $n = 113$ ) ja pelkän enalapriilihoidon (20 mg; -11,3 mmHg,  $P = 0,004$ ,  $n = 113$ ) tai pelkän lerkanidipiinihoidon (20 mg; -13,0 mmHg,  $P = ,092$ ,  $n = 113$ ) välillä. Vastaavasti kliinisesti merkittäviä eroja muutoksessa vastaanotolla mitatusta SSBP:n lähtötilanteen minimiarvosta havaittiin yhdistelmähoidon (20 mg/20 mg; -19,2 mmHg) ja pelkän lerkanidipiinihoidon (20 mg; -13,0 mmHg,  $P = 0,002$ ) tai pelkän enalapriilihoidon (20 mg; -15,3 mmHg,  $P = 0,055$ ) välillä. Kliinisesti merkittäviä eroja havaittiin myös kotona mitatuissa systolisessa ja diastolisessa verenpaineessa. Hoitoon reagoineiden osuus oli merkitsevästi suurempi yhdistelmähoitoryhmässä (20 mg/20 mg; SDBP 75 %, SSBP 71 %) kuin lumeryhmässä ( $P < 0,01$ ) ja kummassakin monoterapiaryhmässä ( $P < 0,01$ ). Verenpaine normalisoitui suuremmalla osalla yhdistelmähoitoa saaneista (42 %) kuin lumelääkettä saaneista (22 %).

## 5.2 Farmakokinetiikka

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. Virtsasta 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. Henkilöillä, 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  $\leq$  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

Kun viidelle synnyttäneelle naiselle annettiin 20 mg kerta-annos suun kautta, keskimääräinen enalapriilin huippupitoisuus rintamaidossa oli 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 eri aikoina 24 tunnin aikana. Enalapriilin huippupitoisuuksien mukaan arvioitu rintamaidossa oleva maksimimäärä, jonka pelkästään rintamaitoa ravinnoksi saava lapsi saa, on noin 0,16 % äidin painoon suhteutetusta annoksesta. Enalapriilia 10 mg vuorokaudessa suun kautta 11 kuukauden ajan käyttäneen naisen enalapriilin huippupitoisuus rintamaidossa oli 2 mikrog/l 4 tuntia annoksen ottamisen jälkeen ja enalapriilaatin huippupitoisuus oli 0,75 mikrog/l noin 9 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Enalapriilin kokonaismäärä mitattuna rintamaidosta 24 tunnin kuluessa oli 1,44 mikrog/l ja enalapriilaatin 0,63 mikrog/l. Enalapriilaatin pitoisuudet rintamaidossa olivat mittaamattomissa ( $<$  0,2 mikrog/l) 4 tunnin kuluttua 5 mg kerta-annoksen ottamisen jälkeen yhdellä naisella ja 10 mg kerta-annoksen ottamisen jälkeen kahdella naisella; 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 puoliintumisaikat 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 saturoitumiseen. 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 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 imetysaikana. Valmiste läpäisee istukan ja lääkettä erittyy maitoon. ACE:n estäjien, lääkeryhmänä, on osoitettu aiheuttavan haittavaikutuksia sikiön kehityksen loppuvaiheessa. Seurauksena on ollut sikiökuolemia ja synnyttäviä 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

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 viivästyttivät sikiön kehitystä. Rotilla ja kaneilla ei havaittu teratogeenisia vaikutuksia mutta muiden dihydropyridiiniin 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**

*Ydin:*

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

*Kalvopäällyste:*

Hypromelloosi 5 cP  
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 Pakkaustyyppi 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 varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

31231

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.10.2019