

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zanipress 10 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg enalapriilimaleaattia (vastaa 7,64 mg enalapriilia) ja 10 mg lerkaniidipiinihydrokloridia (vastaa 9,44 mg lerkaniidipiinia).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää 102,0 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Valkoinen, kaksoiskupera, pyöreä tabletti, koko 8,5 mm.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

Kiinteää Zanipress 10 mg/10 mg -yhdistelmää ei tule käyttää verenpainetaudin hoidon aloitukseen.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Jos potilaan verenpainetta ei saada riittävän hyvin hallintaan pelkällä 10 mg:n lerkaniidipiiniannoksella, hänen lerkaniidipiiniannoksensa voidaan suurentaa 20 mg:aan tai pelkkä lerkaniidipiinihoito voidaan korvata Zanipress 10 mg/10 mg -yhdistelmähoidolla. Yksilöllistä vaikuttavien aineiden annostitrausta voidaan suositella. Suoraa siirtymistä monoterapiasta yhdistelmähoitoon voidaan harkita, jos se on kliinisesti tarkoituksenmukaista.

#### Annostus

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

#### *Iäkkäät:*

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 pediatrisille potilaille verenpainetaudin hoitoon.

### 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 dialyysihoidoa 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 sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa. Enalapriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).

Zanipress-valmisteen samanaikainen käyttö aliskireenia 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 volyymien 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

Lerkanidipiiniä pitää antaa varoen potilaille, joilla on sairaus sinus -oireyhtymä (ilman tahdistinta).

#### Vasemman kammion vajaatoiminta

Vaikka kontrolloiduissa hemodynaamikkatutkimuksissa 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).

#### Munuaisten vajaatoiminta

Erityinen varovaisuus on tarpeen, kun lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat aloittavat enalapriilihoidon. Rutiinomainen 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 mekanisme 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 mekanisme ei tunneta, ja sameus häviää yleensä pian lerkanidipiinihoidon lopettamisen jälkeen. Tämä on tärkeä tunnistaa, sillä sameaa peritoneaalineestettä voidaan erehtyä pitämään merkinä

infektioperäisestä vatsakalvotulehduksesta, joka tällöin tarpeettomasti johtaisi sairaalahoitoon ja empiiriseen antibioottihoitoon.

#### Neutropenia/agranulosytoosi

Neutropeniaa/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 immunosuppressiivisilla lääkkeillä, allopurinolilla, prokaiiniamidilla tai jos potilaalla on useita näistä riskitekijöistä, erityisesti jos munuaisten toiminta on ennestään heikentynyttä. Joillakin näistä potilaista esiintyi vaikeita infektoita, 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. 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.

Mustaihosisille potilaille on raportoitu ilmenneen angioedeemaa ACE:n estäjien käytön yhteydessä useammin kuin ei-mustaihosisille 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 sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen angioedeeman riskin vuoksi. Hoitoa sakubitrilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmistelella ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen enalapriiliannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia. Enalapriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteanoksen 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 myrkyn siedätysshoidon aikana

Henkeä uhkaavia anafylaktoidireaktioita on esiintynyt harvoin, kun hyönteisten myrkyn siedätysshoidon 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 erotusdiagnoosia.

### 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 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 angiotensiinireseptorin salpaajia. Jos potilas käyttää ACE:n estäjiä, kaliumia säästävien diureettien ja angiotensiinireseptorin salpaajien käytössä pitää olla varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toimintaa pitää seurata (ks. kohta 4.5).

### Litium

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

### Renini-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 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 ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan,

ACE:n estäjien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Myöskään lerkanidipiinin käyttöä ei suositella raskauden aikana tai raskautta suunnitteleville naisille (ks. kohta 4.6).

#### Imetys

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 glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

#### Natrium

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

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

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

Seuraavia yhteisvaikutuksia on lisäksi havaittu yhdistelmävalmisteen jommankumman vaikuttavan aineen kanssa.

#### ***Enalapriilimaleaatti***

##### Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen 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).

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

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että renii-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 vähentynyt veren tilavuus mukaan lukien potilaat, jotka saavat diureettista hoitoa). Tämän vuoksi yhdistelmän käytössä pitää noudattaa varovaisuutta, kun potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt. Potilaiden nesteetyksen 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.

### Asetyylisalisyylihappo, trombolyytit ja beetasalpaajat

Enalapriilia voidaan käyttää ongelmitta samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon (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 tai greippimehu

Kuten muidenkin dihydropyridiinien, myös lerkanidipiinin metabolia on herkkä greipin ja greippimehun estävälle vaikutukselle, mikä lisää lerkanidipiinin systeemistä hyötyosuutta ja voimistaa verenpainetta 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, karbamatsepiini) 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 lerkaniidipiinia ja muita CYP3A4:n substraatteja, kuten terfenadiinia, astemitsolia, luokan III rytmihäiriölääkkeitä, kuten amiodaronia, kinidiiniä ja sotalolia.

### **Midatsolaami**

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

### **Metoprololi**

Kun lerkaniidipiinia annettiin yhdessä metoprololin kanssa, joka on pääasiassa maksassa eliminoitua beetasalpaaja, metoprololin biologinen hyötyosuus pysyi muuttumattomana, mutta lerkaniidipiinin 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 merkitseviä muutoksia lerkaniidipiinin farmakokinetikassa.

### **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 ei suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.4). ACE:n estäjien (enalapriilin) käyttö on vasta-aiheista toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (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 aikanakin 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 aikana 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 heikentyneitä 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 pidä käyttää toisen eikä kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Sen käyttöä ei suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

#### Imetys

##### *Enalapriili*

Vähäisten farmakokineettisten tietojen perusteella rintamaitoon erittyy lääkeainetta 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 joillakin 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 koneidenkäyttökykyyn**

Zanipress-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. 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 1 141 potilasta on saanut Zanipress-valmistetta (vahvuudet 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg ja 20 mg/20 mg). Yhdistelmähoidon aikana havaitut haittavaikutukset ovat samankaltaisia 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 ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden 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.*

#### 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, kiertoahuimaus

*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: punoitus, 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 kuivuuus, 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 kudokset:*

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

Melko harvinainen: liukahikoilu, 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 virtsatie:*

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, punoitus, takykardia ja sydämentykytys.

*Immuunijärjestelmä:*

Harvinainen: yliherkkyys

*Hermosto:*

Yleinen: päänsärky

Melko harvinainen: heitehuimaus

Harvinainen: uneliaisuus, pyörtäminen

*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 peritoneaalidialyys ineste<sup>1</sup>

*Maksa ja sappi:*

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

*Iho ja ihonalainen kudος:*

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: tiheävirtsaisuus

*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. Terveydenhuollon 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 enalapriilaattipitoisuus hoitoannosten jälkeisiin tavanomaisiin pitoisuuksiin verrattuna.

Muiden dihydropyridiinien tavoin lerkanidipiinin yliannostus aiheuttaa voimakasta perifeeristä vasodilataatiota, voimakasta hypotensiota ja refleksitakykardiaa. Hyvin suuria annoksia käytettäessä ääreisselektiivisyys 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 enalapriilima-leaatti elimistöstä (esim. oksennuttaminen, mahahuuhtelu, absorboivien aineiden tai natriumsulfaatin antaminen). Enalapriilaatti voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä (ks. kohta 4.4). Tahdistinhoitoa tarvitaan, jos bradykardia ei reagoi hoitoon. Elintoimintoja, seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinipitoisuuksia on seurattava jatkuvasti.

Lerkanidipiiniyliannostuksen yhteydessä kliinisesti merkittävä hypotensio vaatii aktiivista kardiovaskulaarista tukea, kuten sydäntoiminnan ja hengityksen tiheää seuranta, raaajien 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 vasopressoriangiotensiini 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 erityys 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 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.

Hemodynaamiikkatutkimukset 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 tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia. Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

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

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

### Lerkanidipiini

Lerkanidipiini on dihydropyridiiniryhmään 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. Lyhyestä puoliintumisajasta huolimatta sen verenpainetta alentava vaikutus jatkuu pitkään, koska lerkanidipiinin jakautumiskerroin solukalvoille on suuri, 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 lerkanidipiinia 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 % ( $p = 0,032$ ). Merkittävästi 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 lerkanidipiinia 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 merkittävästi enemmän kuin monoterapiaa saaneilla. Hoitovasteen saavuttaneiden osuus ei ollut merkittävästi 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 merkittävästi 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 lerkanidipiinia, vastaanotolla ja kotona mitatut SDBP ja SSBP alenivat merkittävästi 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 enalapriilihoitoon (20 mg; -11,3 mmHg,  $P = 0,004$ ,  $n = 113$ ) tai pelkän lerkanidipiinihoitoon (20 mg; -13,0 mmHg,  $P = 0,092$ ,  $n = 113$ ) välillä. Vastaavasti kliinisesti merkittäviä eroja muutoksessa vastaanotolla mitatusta SSBP:n lähtötilanteen minimiarvosta havaittiin yhdistelmähoidon (20 mg/20 mg; -19,2 mmHg) ja pelkän lerkanidipiinihoitoon (20 mg; -13,0 mmHg,  $P = 0,002$ ) tai pelkän enalapriilihoitoon (20 mg; -15,3 mmHg,  $P = 0,055$ ) välillä. Kliinisesti merkittäviä eroja havaittiin myös kotona mitatuissa systolisessa ja diastolisessa verenpaineessa. Hoitoon reagoineiden osuus oli merkittävästi 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 yhdistelmähoidoa 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. Virtsaista mitattujen pitoisuuksien perusteella suun kautta enalapriilileaatteen 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 enalapriilileaatteen annoksen 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

Enalapriilaattiksi 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 enalapriilimaleaattinostosten 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 terapeutisia annoksia käytettäessä lerkanidipiini estäisi CYP3A4:n- ja CYP2D6:n kautta metaboloituvien lääkkeiden biotransformaatiota.

#### Eliminaatio

Eliminaatio tapahtuu pääasiassa biotransformaation kautta.

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

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

#### Erityisryhmät

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 oraalisen käytön jälkeen sekä kahdessa genotoksisuustestissä. Yhdistelmän toksikologinen profiili ei eronnut yksittäisten komponenttien profileista.

Seuraavat tiedot ovat olemassa eri komponenteista, enalapriilista ja lerkanidipiinista.

#### Enalapriili

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Lisääntymistoksisuustutkimusten perusteella enalapriililla ei ole vaikutusta hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn rotilla, eikä aine ole teratogeeninen. Tutkimuksessa, jossa naarasrotille annettiin lääkettä ennen parittelua ja raskauden aikana, rotanpoikasten kuolemat

lisääntyivät imetysaikana. Valmiste läpäisee istukan ja lääkettä erittyy maitoon. ACE:n estäjien, lääkeryhmänä, on osoitettu aiheuttavan haittavaikutuksia sikiön kehityksen loppuvaiheessa. Seurauksena on ollut sikiökuolemia ja synnynnäisiä vaikutuksia, erityisesti kallossa. Sikiötoksisuutta, kohdunsisäisen kasvun hidastumista ja avoimia valtimotiehyitä on myös raportoitu. Näiden kehityspoikkeavuuksien uskotaan johtuvan osaksi ACE:n estäjien suorasta vaikutuksesta sikiön reniini-angiotensiinijärjestelmään ja osaksi iskemiasta, joka aiheutuu äidin hypotensiosta ja sikiön ja istukan välisen verenvirtauksen ja hapen ja ravintoaineiden kulun vähenemisestä.

### Lerkanidipiini

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisillä 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 teratogeenisiä vaikutuksia mutta muiden dihydropyridiiniin on havaittu olevan teratogeenisiä 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)  
Talkki  
Makrogoli 6000

### **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 pakkaus koot**

Polyamidi-alumiini-PVC/alumiiniläpipainopakkaus  
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**

24244

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

24.7.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.01.2022

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zanipress 10 mg/10 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg enalaprilmaleat (motsvarande 7,64 mg enalapril) och 10 mg lerkanidipinhydroklorid (motsvarande 9,44 mg lerkanidipin)

Hjälpämne med känd effekt: varje tablett innehåller 102,0 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, bikonvex, rund tablett med en diameter på 8,5 mm.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni hos patienter som inte uppnår tillräcklig kontroll av blodtrycket vid behandling med endast lerkanidipin 10 mg.

Den fasta kombinationen Zanipress 10 mg/10 mg ska inte användas vid initial behandling av hypertoni.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Patienter vars blodtryck inte kan kontrolleras tillfredställande med endast lerkanidipin 10 mg kan antingen titreras upp till monoterapi med lerkanidipin 20 mg eller byta till kombinationstablett Zanipress 10 mg/10 mg.

Individuell dositering med de aktiva substanserna kan rekommenderas. I de fall, där det är kliniskt lämpligt, kan patienten byta direkt från monoterapi till den fasta kombinationen.

#### Dosering

Rekommenderad dos är en tablett, en gång om dagen, minst 15 minuter före måltid.

#### *Äldre:*

Dosen ska anpassas efter patientens njurfunktion (se "Nedsatt njurfunktion").

#### *Nedsatt njurfunktion:*

Zanipress är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) och hos patienter som genomgår hemodialys (se avsnitt 4.3 och 4.4). Särskild försiktighet ska iakttas när behandling påbörjas hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion.

#### *Nedsatt leverfunktion:*

Zanipress är kontraindicerat till patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Särskild

försiktighet ska iakttas när behandling påbörjas hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion.

#### *Pediatrisk population:*

Det finns ingen relevant användning av Zanipress för en pediatrisk population för indikationen hypertoni.

#### Administreringssätt

##### *Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet:*

- Behandlingen ska helst tas på morgonen minst 15 minuter före frukost.
- Denna produkt ska inte tas med grapefruktjuice (se avsnitt 4.3 och 4.5).

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot andra ACE-hämmare eller andra dihydropyridinderiverade kalciumkanalblockerare eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Tidigare angioödem i samband med behandling med ACE-hämmare.
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem.
- Gravitetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Reducerat blodflöde från vänster hjärtklaff.
- Obehandlad kongestiv hjärtsvikt.
- Instabil angina pectoris eller hjärtinfarkt under senaste månaden.
- Gravt nedsatt leverfunktion.
- Gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min), inklusive patienter som genomgår hemodialys.
- Samtidigt intag av:
  - starka CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.5)
  - ciklosporin (se avsnitt 4.5)
  - grapefrukt eller grapefruktjuice (se avsnitt 4.5).
- Samtidig användning med en kombinationsprodukt som innehåller sakubitril och valsartan. Enalapril får inte sättas in tidigare än 36 timmar efter den sista dosen av sakubitril och valsartan (se även avsnitt 4.4 och 4.5).

Samtidig användning av Zanipress och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Symtomatisk hypotoni

Symtomatisk hypotoni ses sällan vid okomplicerad hypertoni. Hos hypertensiva patienter som behandlas med enalapril är det mer troligt att symtomatisk hypotoni uppkommer om patienten är uttorkad t.ex. av diuretikabehandling, saltfattig kost, dialys, diarré eller kräkningar (se avsnitt 4.5). Symtomatisk hypotoni har observerats hos patienter med hjärtfel – med eller utan associerad njurinsufficiens. Det är mest troligt att detta inträffar hos patienter med allvarligt hjärtfel, som på grund av sin sjukdom behandlas med loopdiuretika eller uppvisar hyponatremi eller nedsatt njurfunktion. Behandling av dessa patienter ska initieras under överinsyn av läkare och därefter monitoreras vid dosjustering av enalapril och/eller diuretika. Detsamma gäller för patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulära sjukdomar, där ett kraftigt blodtrycksfall kan leda till hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär incident. Om patienten drabbas av blodtrycksfall, ska denna placeras i liggande ställning och om nödvändigt ges en intravenös infusion av fysiologisk saltlösning. Ett övergående hypotensivt



svar är inte en kontraindikation för fortsatt behandling, den kan vanligtvis fortsätta utan komplikationer så snart som blodtrycket normaliserats efter volymökning. Hos vissa patienter med hjärtfel som har normalt eller lågt blodtryck, kan ytterligare sänkning av blodtrycket inträffa med enalapril. Denna effekt är förväntad och vanligtvis inte ett skäl att avbryta behandlingen. Om hypotonin blir symtomatisk, kan det vara nödvändigt att sänka dosen och/eller sätta ut diuretika och/eller enalapril.

#### Sick-sinussyndrom

Försiktighet ska iakttas vid användning av lerkanidipin hos patienter med sick-sinussyndrom (utan pacemaker).

#### Vänsterkammardysfunktion

Även om kontrollerade hemodynamiska studier inte har visat försämring av kammarfunktionen ska patienter med vänsterkammardysfunktion behandlas med försiktighet.

#### Ischemisk hjärtsjukdom

Vissa kortverkande dihydropyridinderivat kan eventuellt vara förenade med ökad kardiovaskulär risk hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom. Även om lerkanidipin är långtidsverkande ska försiktighet iakttas vid behandling av dessa patienter. Vissa dihydropyridinderivat kan i sällsynta fall orsaka prekordial smärta eller angina pectoris. I mycket sällsynta fall kan patienter som redan lider av angina pectoris drabbas av tätare, svårare eller mer långdragna attacker. Enstaka fall av hjärtinfarkt kan observeras (se avsnitt 4.8).

#### Nedsatt njurfunktion

Särskild försiktighet ska iakttas när behandling initieras hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Rutinmässig kontroll av kalium- och kreatininhalten i serum är en del av den normala medicinska behandlingen av dessa patienter.

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

Vissa hypertensiva patienter utan uppenbar tidigare njursjukdom har utvecklat ökade nivåer av urea och kreatinin i blodet när enalapril har givits samtidigt med ett diuretikum. Det kan då vara nödvändigt att reducera dosen enalapril och/eller sätta ut diuretikumet. Eventuell förekomst av underliggande njurartärstenos ska beaktas (se avsnitt 4.4, Renovaskulär hypertoni).

#### Renovaskulär hypertoni

Risken för hypotoni och njurinsufficiens är förhöjd då patienter med bilateral njurartärstenos eller stenos i en artär till en ensam fungerande njure behandlas med ACE-hämmare. Försämrad njurfunktion kan förekomma vid endast små förändringar av serumkreatinin. Hos dessa patienter ska behandlingen inledas under noggrann medicinsk övervakning, med låga doser, försiktig titrering och övervakning av njurfunktionen.

#### Njurtransplantation

Det saknas erfarenhet vad gäller användning av lerkanidipin eller enalapril hos patienter som nyligen genomgått njurtransplantation. Behandling med Zanipress rekommenderas därför inte.

#### Leversvikt

Den blodtryckssänkande effekten av lerkanidipin kan potentiellt ökas hos patienter med

leverdysfunktion.

I sällsynta fall har ACE-hämmare associerats med ett syndrom som inleds med kolestatisk gulsot eller hepatit och utvecklas till fulminant hepatisk nekros, i vissa fall med dödlig utgång. Mekanismen bakom detta syndrom är inte känd. Patienter som under behandling med ACE-hämmare utvecklar gulsot eller påtagligt förhöjda leverenzymmer ska avsluta behandlingen och få lämplig medicinsk uppföljning.

#### Peritonealdialys

Lerkanidipin har associerats med utveckling av grumlig peritonealvätska hos patienter som behandlas med peritonealdialys. Grumligheten beror på ökad koncentration av triglycerider i peritonealvätskan. Mekanismen är inte känd men grumligheten tenderar att försvinna inom kort efter utsättning av lerkanidipin. Det är viktigt att känna till detta samband eftersom grumlig peritonealvätska kan misstas för infektiös peritonit, vilket kan leda till onödig inläggning på sjukhus och empirisk antibiotikabehandling.

#### Neutropeni/agranulocytos

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som behandlas med ACE-hämmare. Hos patienter med normal njurfunktion och som saknar andra komplicerande faktorer uppkommer sällan neutropeni. Extrem försiktighet ska iakttas vid enalaprilbehandling hos patienter med kollagen vaskulär kärlsjukdom, immunosuppressiv behandling, behandling med allopurinol eller prokainamid eller en kombination av dessa komplicerande faktorer, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Vissa av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner som i några fall inte svarade på intensiv antibiotikabehandling. Om sådana patienter behandlas med enalapril, ska vita blodkroppar kontrolleras regelbundet och patienten ska uppmanas att rapportera alla eventuella tecken på infektion.

#### Överkänslighet/angioneurotiskt ödem

Angioneurotiskt ödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, stämband och/eller struphuvud har rapporterats hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, inklusive enalapril. Detta kan uppkomma när som helst under behandlingen. Om detta inträffar ska behandlingen avbrytas omedelbart och lämplig övervakning inledas för att säkerställa fullständig tillbakagång av symtomen innan patienten skrivs ut. Även i de fall där svullnaden är begränsad till tungan, utan andningssvårigheter, kan långvarig observation vara nödvändig eftersom behandling med antihistaminer och kortikosteroider kanske inte är tillräcklig. I mycket sällsynta fall har dödsfall rapporterats på grund av angioödem som påverkar struphuvudet eller tungan. Patienter med ödem i tungan, stämbanden eller struphuvudet kommer sannolikt att uppleva andningsproblem, speciellt de som genomgått luftvägskirurgi. När tungan, stämbanden eller struphuvudet påverkats finns risk för luftvägsobstruktion, och lämplig behandling ska omedelbart sättas in, t.ex. subkutan administrering av adrenalinlösning 1:1000 (0,3 till 0,5 ml) och/eller andra åtgärder för att säkerställa fria luftvägar hos patienten.

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

Patienter som tidigare drabbats av angioödem utan samband med behandling med ACE-hämmare, kan löpa ökad risk för angioödem vid användning av ACE-hämmare (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning av ACE-hämmare med sakubitril/valsartan är kontraindicerad på grund av den ökade risken för angioödem. Behandling med sakubitril/valsartan får inte påbörjas tidigare än 36 timmar efter den sista dosen enalapril. Behandling med enalapril får inte påbörjas tidigare än 36 timmar efter den sista dosen sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till ökad risk för angioödem (t.ex. svullnad i luftvägar eller tunga, med eller utan andningssvårigheter) (se avsnitt 4.5). Försiktighet ska iakttas vid insättning av racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin hos patienter som redan tar en ACE-hämmare.

#### Anafylaktoida reaktioner under hyposensibilisering mot insektsbett

I sällsynta fall har patienter som får ACE-hämmare vid hyposensibilisering med geting- eller bigift upplevt livshotande anafylaktoida reaktioner. Dessa reaktioner kan förebyggas genom att behandlingen med ACE-hämmare sätts ut tillfälligt före varje hyposensibilisering.

#### Anafylaktoida reaktioner vid LDL-afäres

I sällsynta fall har patienter som får ACE-hämmare under LDL-afäres (lipoproteiner med låg densitet) med dextransulfat upplevt livshotande anafylaktoida reaktioner. Dessa reaktioner förebyggdes genom att behandlingen med ACE-hämmare sattes ut tillfälligt före varje afäres.

#### Hypoglykemi

Patienter med diabetes som behandlas med perorala antidiabetika eller insulin som påbörjar en behandling med ACE-hämmare, ska uppmanas att vara vaksamma för hypoglykemi, speciellt under den första månaden med samtidig användning (se avsnitt 4.5).

#### Hosta

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Hostan är icke-produktiv, ihållande och upphör efter att behandlingen avbrutits. Hosta orsakad av ACE-hämmare ska beaktas som en tänkbar differentialdiagnos vid hosta.

#### Kirurgi/anestesi

Hos patienter som genomgår större operationer eller ges anestesi med medel som framkallar hypotoni, blockerar enalapril bildningen av angiotensin II sekundärt till kompensatorisk reninfrisättning. Om hypotoni inträffar och anses vara en följd av detta, kan det åtgärdas med volymexpansion.

#### Serumkalium

ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi eftersom de hämmar frisättningen av aldosteron. Effekten är vanligen inte av betydelse hos patienter med normal njurfunktion. Hyperkalemi kan emellertid förekomma hos patienter med nedsatt njurfunktion och/eller patienter som tar kaliumsupplement (inklusive saltersättningsmedel), kaliumsparande diuretika, trimetoprim eller kotrimoxazol (dvs. kombination av trimetoprim och sulfametoxazol) och i synnerhet aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptorblockerare ska användas med försiktighet hos patienter som får ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion ska övervakas (se avsnitt 4.5).

#### Litium

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

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

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

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

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare ska inte användas samtidigt till patienter med diabetesnefropati.

#### CYP3A4-inducerare

Läkemedel som inducerar CYP3A4 såsom antiepileptika (t.ex. fenytoin, karbamazepin) och rifampicin kan reducera plasmanivåerna av lerkandipin och effekten av läkemedlet kan då bli mindre än förväntat (se avsnitt 4.5).

#### Etniska skillnader

Liksom andra ACE-hämmare sänker inte enalapril blodtrycket lika effektivt hos svarta patienter som hos icke-svarta, troligtvis beroende på att nivån plasmarenin ofta är lägre hos den svarta, hypertensiva populationen.

#### Graviditet

Zanipress rekommenderas inte under graviditet.

Behandling med ACE-hämmare, som enalapril, ska inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling anses nödvändig, ska patienter som planerar bli gravida byta till en alternativ antihypertensiv behandling som har en etablerad, säker profil för användning under graviditet. När graviditet upptäcks, ska behandling med ACE-hämmare upphöra omedelbart och om möjligt ska en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Användning av lerkandipin rekommenderas inte heller under graviditet eller för kvinnor kan bli gravida (se avsnitt 4.6).

#### Amning

Behandling med Zanipress rekommenderas inte under amning (se avsnitt 4.6).

#### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för detta läkemedel har inte fastställts hos barn.

#### Alkohol

Alkohol kan förstärka effekten av vasodilaterande, antihypertensiva läkemedel och ska därför undvikas (se avsnitt 4.5).

#### Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda Zanipress: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

#### Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

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

Den blodtryckssänkande effekten av Zanipress kan potentiäras av andra blodtryckssänkande läkemedel såsom diuretika, beta-blockerare, alfa-blockerare och andra substanser.

Dessutom har följande interaktioner observerats med någon av de ingående substanserna i kombinationsprodukten.

### ***Enalaprilmaleat***

#### Läkemedel som ökar risken för angioödem

Samtidig användning av ACE-hämmare och sakubitril/valsartan är kontraindicerad på grund av den ökade risken för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.5).

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

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

#### Kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement eller kaliuminnehållande saltersättning

Även om serumkalium vanligen ligger kvar inom normala gränser, kan hyperkalemi förekomma hos vissa patienter som behandlas med enalapril. Kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumsupplement eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel kan leda till en signifikant höjning av serumkalium. Försiktighet ska även iakttagas när enalapril ges samtidigt med andra substanser som höjer serumkalium, såsom trimetoprim och kotrimoxazol (kombination av trimetoprim och sulfametoxazol) eftersom man vet att trimetoprim verkar som ett kaliumsparande diuretikum, såsom amilorid. Kombinationen av enalapril med ovan nämnda läkemedel rekommenderas därför inte. Om samtidig användning är indicerad, ska de användas med försiktighet och serumkalium ska kontrolleras med täta mellanrum.

#### Ciklosporin

Hyperkalemi kan förekomma vid samtidig användning av ACE-hämmare och ciklosporin. Övervakning av serumkalium rekommenderas.

#### Heparin

Hyperkalemi kan förekomma vid samtidig användning av ACE-hämmare och heparin. Övervakning av serumkalium rekommenderas.

#### Diuretika (tiazider eller loopdiuretika)

Tidigare behandling med diuretika i höga doser kan orsaka vätskebrist och leda till ökad risk för hypotoni när behandling med enalapril inleds (se avsnitt 4.4). De hypotensiva effekterna kan reduceras genom att diuretikabehandlingen avbryts, genom ökad volym eller ökat saltintag, eller genom att enalaprilbehandlingen inleds med låga doser.

#### Andra blodtryckssänkande läkemedel

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

#### Litium

Reversibla ökningar av serumlitiumkoncentrationer och toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium och ACE-hämmare. Samtidig användning av tiaziddiuretika kan öka litiumnivåerna och öka risken för litiumtoxicitet vid samtidig användning med ACE-hämmare. Användning av enalapril tillsammans med litium rekommenderas inte, men om det ändå visar sig vara nödvändigt, måste serumlitiumnivån övervakas noga (se avsnitt 4.4).

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

Samtidig användning av ACE-hämmare med vissa anestetika, tricykliska antidepressiva och antipsykotika kan orsaka ytterligare blodtryckssänkning (se avsnitt 4.4).

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

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), inklusive selektiva cyclooxygenas-2-hämmare (COX-2-hämmare), kan minska effekten av diuretika och andra blodtryckssänkande läkemedel. Därför kan NSAID-preparat, inklusive selektiva COX-2-hämmare, minska den antihypertensiva effekten av angiotensin II-receptorblockerare eller ACE-hämmare.

Samtidig administrering av NSAID (inklusive COX-2-hämmare) och angiotensin II-receptorblockerare eller ACE-hämmare utövar en additiv effekt på ökningen av serumkalium och kan resultera i en försämring av njurfunktionen. Dessa effekter är vanligtvis reversibla. I sällsynta fall kan akut njursvikt förekomma, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion (såsom äldre eller patienter med minskad blodvolym, inklusive de med diuretikabehandling). Därför ska kombinationen ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion. Patienterna ska vara adekvat hydrerade, och kontroll av njurfunktionen ska övervägas efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

#### Guld

Sällsynta fall av nitritoida reaktioner (symtom inkluderande ansiktsrodnad, illamående, kräkningar och hypotoni) har rapporterats hos patienter som behandlas med injicerbart guld (natriumaurotiomalat) och samtidigt behandlas med ACE-hämmare, inklusive enalapril.

#### Sympatomimetika

Sympatomimetika kan reducera den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare.

#### Antidiabetika

Epidemiologiska studier antyder att samtidig administrering av ACE-hämmare och antidiabetika (insulin eller perorala hypoglykemiska medel) kan ge en ökad blodglukossänkande effekt och därmed risk för hypoglykemi. Sannolikheten för detta fenomen tycktes vara större under de första veckorna med kombinationsbehandling och hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 4.8).

#### Alkohol

Alkohol förstärker den hypotensiva effekten av ACE-hämmare.

#### Acetylsalicylsyra, trombolytika and $\beta$ -blockerare

Enalapril kan administreras säkert samtidigt som acetylsalicylsyra (vid kardiologiska doser), trombolytika och  $\beta$ -blockerare.

#### ***Lerkanidipin***

#### **Samtidig användning är kontraindicerad**

#### **CYP3A4-hämmare**

Då lerkanidipin metaboliseras via enzymet CYP3A4, kan samtidig administrering av substanser som hämmar eller inducerar CYP3A4 interagera med metabolism och eliminering av lerkanidipin. En interaktionsstudie med ketokonazol, som är en stark hämmare av CYP3A4, gav en avsevärd ökning i lerkanidipins plasmanivåer (en 15-faldig ökning i AUC och en 8-faldig ökning av  $C_{max}$  för eutomerer S-lerkanidipin).

Samtidig användning av lerkanidipin och CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, erytromycin, troleandomycin, klaritromycin) ska undvikas (se avsnitt 4.3).

#### Ciklosporin

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

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

#### Grapefruktjuice

Liksom andra dihydropyridinderivat, kan metabolismen av lerkanidipin hämmas till följd av intag av grapefrukt eller grapefruktjuice vilket leder till ökad systemisk tillgänglighet och ökad hypotensiv effekt. Lerkanidipin ska inte tas med grapefrukt eller grapefruktjuice (se avsnitt 4.3).

### **Samtidig användning rekommenderas inte**

#### CYP3A4-inducerare

Försiktighet ska iaktas vid samtidig tillförelse av lerkanidipin och CYP3A4-inducerare såsom antiepileptika (t.ex. fenytoin, karbamazepin) och rifampicin eftersom lerkanidipins antihypertensiva effekt kan minska. Blodtrycket måste därför kontrolleras oftare än normalt (se avsnitt 4.4).

#### Alkohol

Alkohol ska undvikas eftersom effekten av vasodilaterande blodtryckssänkande medel kan förstärkas (se avsnitt 4.4).

### **Försiktighetsåtgärder inklusive dosjustering**

#### Substrat för CYP3A4

Försiktighet ska iakttagas när lerkanidipin administreras tillsammans med andra substrat för CYP3A4 såsom terfenadin, astemizol eller antiarytmika av klass III, såsom amiodaron och kinidin.

#### Midzalam

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

#### Metoprolol

När lerkanidipin administrerades tillsammans med metoprolol, en beta-blockerare som elimineras huvudsakligen via levern, ändrades inte metoprolols biotillgänglighet medan lerkanidipins reducerades med 50 %. Denna effekt kan bero på minskningen av blodflödet i levern som orsakas av beta-blockerare och kan därför uppstå med andra läkemedel i samma klass. Följaktligen kan lerkanidipin administreras säkert tillsammans med beta-adrenoreceptorblockerande läkemedel men dosjustering kan krävas.

#### Digoxin

Samtidig tillförelse av 20 mg lerkanidipin till patienter som under lång tid behandlats med  $\beta$ -metyldigoxin visade inga tecken på farmakokinetisk interaktion. Dock observerades en genomsnittlig ökning med 33 % av digoxins  $C_{max}$  medan AUC och njurclearance inte

ändrades signifikant. Patienter som samtidigt behandlas med digoxin ska stå under noggrann klinisk observation avseende tecken på toxiska effekter av digoxin.

### **Samtidig användning med andra läkemedel**

#### Fluoxetin

En interaktionsstudie med fluoxetin (en hämmare av CYP 2D6 och CYP3A4), utförd på friska frivilliga i åldern  $65 \pm 7$  år (medel  $\pm$  standardavvikelse), visade ingen klinisk relevant modifiering av lerkandipins farmakokinetik.

#### Cimetidin

Samtidig tillförsel av en daglig dos cimetidin på 800 mg orsakar inga signifikanta förändringar av lerkandipinnivåerna i plasma men försiktighet ska iakttagas vid högre doser eftersom lerkandipins biotillgänglighet kan öka och därmed även den blodtryckssänkande effekten.

#### Simvastatin

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

#### Warfarin

Samtidig administrering av 20 mg lerkandipin till fastande, friska frivilliga förändrade inte warfarins farmakokinetik.

#### Diuretika och ACE-hämmare

Lerkandipin har administrerats säkert med diuretika och ACE-hämmare.

#### Andra läkemedel som påverkar blodtrycket

Liksom med alla blodtryckssänkande läkemedel kan ökade antihypertensiva effekter observeras när lerkandipin administreras med andra läkemedel som påverkar blodtrycket, såsom alfablockerare för behandling av urinsymtom, tricykliska antidepressiva och neuroleptika. Motsatt kan en minskning av den blodtryckssänkande effekten observeras vid samtidig användning av kortikosteroider.

#### Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

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

### Graviditet

#### *Enalapril*

Behandling med ACE-hämmare (enalapril) rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Behandling med ACE-hämmare (enalapril) är kontraindicerad under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologisk evidens angående risken för teratogenicitet efter exponering för ACE-hämmare under första trimestern av graviditeten har inte varit konklusiv, dock kan en liten ökning av risken inte uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, ska patienter som planerar att bli gravida byta till en alternativ antihypertensiv behandling som har en etablerad, säker profil för användning under graviditet. När graviditeten upptäcks, ska behandlingen med ACE-hämmare upphöra omedelbart, och om möjligt ska annan behandling inledas.

Det är känt att exponering för ACE-hämmare under andra och tredje trimestern inducerar human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal



toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3). Oligohydramnios hos modern, som troligtvis tyder på nedsatt njurfunktion hos fostret, har inträffat och kan resultera i kontrakturer i extremiteter, kraniofaciala deformationer och hypoplastisk lungutveckling. Om fostret exponeras för en ACE-hämmare från och med andra trimestern, rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn, vars mödrar har tagit ACE-hämmare, ska observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### *Lerkanidipin*

Det finns inga data från användning av lerkanidipin i gravida kvinnor. Djurstudier har inte visat några teratogena effekter (se avsnitt 5.3), men andra dihydroropyridinföreningar har visat sig vara teratogena hos djur.

Lerkanidipin rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel (se avsnitt 4.4).

#### *Enalapril och lerkanidipin i kombination*

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av enalaprilmaleat/lerkanidipinhydroklorid i gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Zanipress ska inte användas under graviditetens andra och tredje trimester. Användning rekommenderas inte under graviditetens första trimester eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

### Amning

#### *Enalapril*

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

#### *Lerkanidipin*

Det är okänt om lerkanidipin/metaboliter utsöndras i bröstmjölks. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Lerkanidipin ska inte användas under amning.

#### *Enalapril och lerkanidipin i kombination*

Följaktligen ska Zanipress inte användas under amning.

### Fertilitet

Det finns inga kliniska data tillgängliga för lerkanidipin. Reversibla biokemiska förändringar i huvudregionen på spermatozoerna, vilket kan försämra fertiliteten, har rapporterats hos några patienter som behandlats med kalciumkanalblockerare. I de fall där upprepade *in vitro*-försök har misslyckats och där ingen annan förklaring kunnat hittats, ska man överväga möjligheten att kalciumkanalblockerare kan vara orsaken.

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

Zanipress har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Dock ska försiktighet iaktas eftersom yrsel, asteni, trötthet och i ovanliga fall somnolens kan förekomma (se avsnitt 4.8).

## **4.8 Biverkningar**

## Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för Zanipress har utvärderats i fem dubbelblinda kontrollerade kliniska studier och i två långvariga öppna förlängningsfaser. Totalt behandlades 1 141 patienter med Zanipress i doserna 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg samt 20 mg/20 mg. De biverkningar som observerats med kombinationsbehandling har varit jämförbara med de som tidigare observerats med endera beståndsdel som monoterapi. De vanligaste rapporterade biverkningarna vid behandling med Zanipress var hosta (4,03 %), yrsel (1,67 %) och huvudvärk (1,67 %).

## Sammanfattning i tabellform av biverkningar

I tabellen nedan listas biverkningar rapporterade i kliniska studier med Zanipress 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg och 20 mg/20 mg för vilka ett rimligt orsakssamband föreligger. Biverkningarna är listade efter organsystemklassificering enligt MedDRA och frekvens: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Mindre vanliga	Trombocytopeni
Sällsynta	Sänkt hemoglobin
<b>Immunsystemet</b>	
Sällsynta	Överkänslighet
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Mindre vanliga	Hyperkalemi
<b>Psykiska störningar</b>	
Mindre vanliga	Ångest
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Vanliga	Yrsel, huvudvärk
Mindre vanliga	Postural yrsel
<b>Öron och balansorgan</b>	
Mindre vanliga	Vertigo
Sällsynta	Tinnitus
<b>Hjärtat</b>	
Mindre vanliga	Takykardi, hjärtklappning
<b>Blodkärl</b>	
Mindre vanliga	Rodnad, hypotoni
Sällsynta	Cirkulationskollaps
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Vanliga	Hosta
Sällsynta	Torrhet i halsen, orofaryngeal smärta
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mindre vanliga	Buksmärta, förstoppning, illamående
Sällsynta	Dyspepsi, läppödem, tungbesvär, diarré, muntorrhet, gingivit
<b>Lever och gallvägar</b>	
Mindre vanliga	Förhöjt ALAT, förhöjt ASAT
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mindre vanliga	Erytem
Sällsynta	Angioödem, ansiktssvullnad, dermatit, hudutslag, urtikaria
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	

Mindre vanliga	Artralgi
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Mindre vanliga	Pollakisuri
Sällsynta	Nokturi, polyuri
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Sällsynta	Erekttil dysfunktion
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Mindre vanliga	Asteni, trötthet, värmekänsla, perifert ödem

*Biverkningar som uppträdde hos endast en patient redovisas under frekvensen sällsynta.*

Ytterligare information om de individuella komponenterna.

Biverkningar rapporterade för en av de individuella komponenterna (enalapril eller lerkandipin) kan också vara potentiella biverkningar av Zanipress, även om de inte har observerats i kliniska prövningar eller under perioden efter godkännandet.

#### Enbart enalapril

Bland rapporterade biverkningar för enalapril återfinns:

#### *Blodet och lymfsystemet:*

Mindre vanliga: anemi (inklusive aplastisk och hemolytisk)

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

#### *Endokrina systemet:*

Ingen känd frekvens: syndrom av antidiuretiskt hormon (SIADH)

#### *Metabolism och nutrition:*

Mindre vanliga: hypoglykemi (se avsnitt 4.4)

#### *Psykiatriska störningar:*

Vanliga: depression

Mindre vanliga: förvirring, nervositet, insomni

Sällsynta: abnorma drömmar, sömnstörningar

#### *Centrala och perifera nervsystemet:*

Vanliga: yrsel

Mindre vanliga: huvudvärk, synkope, smakförändringar

Sällsynta: somnolens, parestesi, vertigo

#### *Ögon:*

Mycket vanliga: dimsyn

#### *Öron och balansorgan:*

Mindre vanliga: tinnitus

#### *Hjärtat:*

Vanliga: bröstsmärta, arytmistörningar, angina pectoris, takykardi

Mindre vanliga: palpitationer, hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse\*, möjligen sekundärt till kraftig hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)

*\* Incidenstalen var jämförbara med dem för grupperna med placebo och aktiv kontroll i de kliniska studierna.*

*Blodkärl:*

Vanliga: hypotoni (inklusive ortostatisk hypotoni)

Mindre vanliga: rodnad, ortostatisk hypotoni

Sällsynta: Raynauds fenomen

*Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:*

Mycket vanliga: hosta

Vanliga: dyspné

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

Sällsynta: lunginfiltrat, rinit, allergisk alveolit/eosinofil lunginflammation

*Magtarmkanalen:*

Mycket vanliga: illamående

Vanliga: diarré, magsmärtor

Mindre vanliga: tarmvred, pankreatit, kräkningar, dyspepsi, förstoppning, anorexi, magirritationer, muntorrhet, peptiskt ulcus

Sällsynta: stomatit/aftösa ulcerationer, glossit

Mycket sällsynta: intestinalt angioödem

*Lever och gallvägar:*

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

*Hud och subkutan vävnad:*

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

Mindre vanliga: diafores, pruritus, urtikaria, alopeci

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

Ett symtomkomplex har beskrivits, som kan inkludera ett eller flera av följande: feber, serosit, vaskulit, myalgi/myosit, artralgi/artrit, positiv ANA, förhöjd ESR, eosinofili, leukocytos.

Utslag, fotosensitivitet eller andra dermatologiska symtom kan förekomma.

*Muskuloskeletala systemet och bindväv:*

Mindre vanliga: muskelkramp

*Njurar och urinvägar:*

Mindre vanliga: nedsatt njurfunktion, njursvikt, proteinuri

Sällsynta: oliguri

*Reproduktionsorgan och bröstkörtel:*

Mindre vanliga: impotens

Sällsynta: gynekomasti

*Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:*

Mycket vanliga: asteni

Vanliga: trötthet

Mindre vanliga: allmän sjukdomskänsla, feber

*Undersökningar:*

Vanliga: hyperkalemi, förhöjda nivåer av serumkreatinin  
Mindre vanliga: förhöjda nivåer av urea i blodet, hyponatremi  
Sällsynta: ökad mängd leverenzymmer, ökad nivå av serumbilirubin

### Enbart lerkanidipin

De vanligast förekommande biverkningarna som har rapporterats i kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen är perifert ödem, huvudvärk, rodnad, takykardi och palpitationer.

#### *Immunsystemet:*

Mycket sällsynta: överkänslighet

#### *Centrala och perifera nervsystemet:*

Vanliga: huvudvärk

Mindre vanliga: yrsel

Sällsynta: somnolens, synkope

#### *Hjärtat:*

Vanliga: takykardi, palpitationer

Sällsynta: angina pectoris

#### *Blodkärl:*

Vanliga: rodnad

Mindre vanliga: hypotoni

#### *Magtarmkanalen:*

Mindre vanliga: illamående, dyspepsi, smärtor i övre buken

Sällsynta: kräkningar, diarré

Ingen känd frekvens: gingival hypertrofi<sup>1</sup>, grumlig peritonealvätska<sup>1</sup>

#### *Lever och gallvägar:*

Ingen känd frekvens: förhöjda serumtransaminaser<sup>1</sup>

#### *Hud och subkutan vävnad:*

Mindre vanliga: hudutslag, klåda

Sällsynta: urtikaria

Ingen känd frekvens: angioödem<sup>1</sup>

#### *Muskuloskeletala systemet och bindväv:*

Mindre vanliga: myalgi

#### *Njurar och urinvägar:*

Mindre vanliga: polyuri

Sällsynta: pollakisuri

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

Vanliga: perifert ödem

Mindre vanliga: asteni, trötthet

Sällsynta: bröstsmärta

<sup>1</sup> Biverkningar från spontanrapportering efter marknadsintroduktionen världen över.

Vissa dihydropyridinderivat kan i sällsynta fall orsaka prekordial smärta eller angina pectoris. I mycket sällsynta fall kan patienter som redan lider av angina pectoris drabbas av tätare, svårare eller mer långdragna attacker. Enstaka fall av hjärtinfarkt har rapporterats. Lerkanidipin tycks inte påverka blodsocker- eller serumlipidnivåer.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Efter introduktionen på marknaden har några fall av avsiktlig överdosering som krävde sjukhusvård rapporterats med enalapril/lerkanidipin vid doser från 100 upp till 1000 mg vardera.

De rapporterade symtomen (minskat systoliskt blodtryck, bradykardi, rastlöshet, somnolens och flanksmärta) kan också bero på samtidig administrering av höga doser av andra läkemedel (t.ex. betablockerare).

#### Symtom vid överdosering av enalapril och lerkanidipin var för sig

De mest framträdande effekterna som hittills rapporterats för enalapril vid överdosering är uttalad hypotoni, som uppträder cirka sex timmar efter intag av tabletter, samtidigt med blockad av renin-angiotensin-systemet och stupor. Symtom som associeras med överdosering av ACE-hämmare inkluderar cirkulatorisk chock, elektrolytrubbningar, njursvikt, hyperventilering, takykardi, palpitationer, bradykardi, yrsel, ångest och hosta. Serumenalaprilatnivåer 100 och 200 gånger högre än normalt efter terapeutiska doser har rapporterats efter intag av 300 mg respektive 440 mg enalapril.

I likhet med andra dihydropyridinderivat, kan överdosering av lerkanidipin förväntas orsaka kraftig perifer vasodilatation med uttalad hypotoni och reflxtakykardi. Vid mycket höga doser kan dock perifer selektivitet gå förlorad, med bradykardi och en negativ inotrop effekt som följd. De vanligaste biverkningarna i samband med överdosering har varit hypotoni, yrsel, huvudvärk och palpitationer.

#### Behandling vid överdosering av enalapril och lerkanidipin var för sig:

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

Vid kliniskt signifikant hypotoni orsakad av överdosering av lerkanidipin krävs kardiovaskulärt stöd med täta kontroller av hjärt- och andningsfunktion, benen i högläge och uppmärksamhet på cirkulerande vätskevolym och urinvolym. Med tanke på lerkanidipins långvariga farmakologiska effekt är det viktigt att patientens kardiovaskulära status övervakas under minst 24 timmar efter överdosering. Eftersom proteinbindningsgraden är hög är dialys sannolikt inte effektiv. Patienter som med förväntad måttlig eller allvarlig intoxikation ska observeras på intensivvårdsavdelning.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ACE-hämmare och kalciumantagonister: enalapril och lerkanidipin.

ATC-kod: C09BB02

Zanipress är den fasta kombinationen av ACE-hämmare (enalapril) och en kalciumkanalblockerare (lerkanidipin). De är två blodtryckssänkande substanser med kompletterande verkningsmekanism för att kontrollera blodtrycket hos patienter med essentiell hypertoni.

#### Enalapril

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

ACE är identiskt med kininas II. Därför kan enalapril blockera nedbrytningen av bradykinin, en potent vasodepressorpeptid, men betydelsen av detta för de terapeutiska effekterna av enalapril återstår att klarlägga.

Trots att mekanismen genom vilken enalapril sänker blodtrycket antas vara primär hämning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, är enalapril antihypertensivt även hos patienter med låga reninnivåer.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Lerkanidipin

Lerkanidipin är en kalciumantagonist som tillhör gruppen dihydropyridinderivat och som hämmar det transmembrana inflödet av kalciumjoner till hjärtmuskeln och glatt muskulatur. Dess antihypertensiva verkan beror på en direkt relaxerande effekt på glatt muskulatur i blodkärl som därigenom reducerar det totala perifera motståndet. Trots sin korta halveringstid har lerkanidipin en långvarig antihypertensiv verkan på grund av sin höga membranaffinitet, och på grund av den höga kärlektiviteten har läkemedlet inga negativa inotropa effekter.

Eftersom den vasodilatation som lerkanidipin framkallar sätter in gradvis, har akut hypotoni med reflextakykardi sällan observerats hos patienter med hypertoni.

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

### Enalapril/lerkanidipin

Kombinationen av dessa substanser har en additiv blodtryckssänkande effekt och minskar blodtrycket i högre grad än komponenterna var för sig.

- Zanipress 10 mg/10 mg

I en pivotal, dubbelblind, add-on studie i fas III utförd på 342 patienter som inte svarat på lerkanidipin 10 mg (definierat som sittande diastoliskt blodtryck 95-114 och sittande systoliskt blodtryck 140-189 mmHg), var minskningen av dalvärdet för sittande systoliskt blodtryck 5,4 mmHg större med kombinationen enalapril 10 mg/lerkanidipin 10 mg än med lerkanidipin 10 mg ensamt efter 12 veckors dubbelblind behandling (-7,7 mmHg vs -2,3 mmHg,  $p < 0,001$ ). Även minskningen av dalvärdet för sittande diastoliskt blodtryck var 2,8 mmHg större med kombinationen jämfört med monoterapi



(-7,1 mmHg vs -4,3 mmHg,  $p < 0,001$ ). Svansfrekvensen var signifikant högre med kombinationsterapi än med monoterapi: 41 % vs 24 % ( $p < 0,001$ ) för sittande systoliskt blodtryck och 35 % vs 24 % ( $p = 0,032$ ) för sittande diastoliskt blodtryck. En signifikant större andel av patienterna som fick kombinationsbehandling upplevde normalisering av sittande systoliskt blodtryck (39 % vs 22 %,  $p < 0,001$ ) och av sittande diastoliskt blodtryck (29 % vs 19 %,  $p < 0,023$ ) jämfört med patienter som fick monoterapi. I studiens öppna, långvariga uppföljningsfas var titring av kombinationen enalapril 20 mg/lerkanidipin 10 mg tillåten om blodtrycket var  $> 140/90$  mmHg: titring förekom hos 133/221 patienter och i 1/3 av dessa fall normaliserades sittande diastoliskt blodtryck.

- Zanipress 20 mg/10 mg

I en pivotal, dubbelblind, add-on klinisk studie i fas III utförd på 327 patienter som inte svarat på enalapril 20 mg (definierat som sittande diastoliskt blodtryck 95-114 och sittande systoliskt blodtryck 140-189 mmHg), uppnådde patienter på enalapril 20 mg/lerkanidipin 10 mg en signifikant större reduktion i dalvärdet för sittande systoliskt blodtryck jämfört med de på monoterapi (-9,8 vs -6,7 mmHg,  $p = 0,013$ ) och i dalvärdet för sittande diastoliskt blodtryck (-9,2 vs -7,5 mmHg,  $p = 0,015$ ). Svansfrekvensen var inte signifikant högre med kombinationsterapi än med monoterapi (53 % vs 43 %,  $p = 0,076$  för sittande diastoliskt blodtryck och 41 % vs 33 %,  $p = 0,116$  för sittande systoliskt blodtryck) och en inte signifikant större andel av patienterna på kombinationsbehandling upplevde en normalisering av sittande diastoliskt blodtryck (48 % vs 37 %,  $p = 0,055$ ) och sittande systoliskt blodtryck (33 % vs 28 %,  $p = 0,325$ ) jämfört med patienter i monoterapi.

- Zanipress 20 mg/20 mg

I en placebo- och aktivt kontrollerad, randomiserad, dubbelblind studie med faktoriell design utförd på 1 039 patienter med måttlig hypertoni (definierad som sittande diastoliskt blodtryck 100-109 mmHg, sittande systoliskt blodtryck  $< 180$  mmHg mätt på klinik och diastoliskt blodtryck  $\geq 85$  mmHg mätt i hemmet), hade patienter på enalapril 20 mg/lerkanidipin 20 mg en betydligt större minskning av sittande diastoliskt blodtryck och sittande systoliskt blodtryck mätt på klinik jämfört med placebo ( $p < 0,001$ ). Kliniskt relevanta skillnader i förändringen från baslinjen i dalvärdet för sittande diastoliskt blodtryck mätt på klinik observerades mellan kombinationsbehandling 20 mg/20 mg (-15,2 mmHg,  $n = 113$ ) jämfört med enbart enalapril 20 mg (-11,3 mmHg,  $P = 0,004$ ,  $n = 113$ ) eller enbart lerkanidipin 20 mg (-13,0 mmHg,  $p = 0,092$ ,  $n = 113$ ). Likaså sågs kliniskt relevanta skillnader i förändringen från baslinjen i dalvärdet för sittande systoliskt blodtryck mätt på klinik mellan kombinationsbehandling 20 mg/20 mg (-19,2 mmHg) jämfört med enbart lerkanidipin 20 mg (-13,0 mmHg,  $p = 0,002$ ) eller enbart enalapril 20 mg (-15,3 mmHg,  $p = 0,055$ ). Kliniskt relevanta skillnader observerades också i systoliskt blodtryck och diastoliskt blodtryck mätt i hemmet. En betydande ökning av svansfrekvensen för sittande diastoliskt blodtryck (75 %) och sittande systoliskt blodtryck (71 %) observerades med kombinationsterapi 20 mg/20 mg jämfört med placebo ( $p < 0,001$ ) och båda monoterapier ( $p < 0,01$ ). Normalisering av blodtrycket uppnåddes av en större andel av patienterna som behandlades med kombinationsbehandling 20 mg/20 mg (42 %) än med placebo (22 %).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Inga farmakokinetiska interaktioner har observerats vid samtidig administrering av lerkanidipin och enalapril.

### Enalaprils farmakokinetik

#### Absorption

Oralt enalapril absorberas snabbt och maximala serumkoncentrationer av enalapril uppnås inom en timme. Baserat på återfunnen mängd i urin är absorptionsgraden av enalapril från oralt enalaprilmaleat cirka 60 %. Absorptionen påverkas inte av förekomst av föda i magtarmkanalen.

#### Distribution

Efter absorption hydrolyseras enalapril snabbt och i stor omfattning till enalaprilat, en potent ACE-hämmare. Maximal serumkoncentration av enalaprilat uppnås ca 4 timmar efter en oral dos av enalaprilmaleat. Den effektiva halveringstiden för ackumulering av enalaprilat efter

upprepade doser av oralt enalapril är 11 timmar. Hos personer med normal njurfunktion uppnåddes steady state-koncentrationer i serum av enalaprilat efter 4 dagars behandling. Bindningen av enalaprilat till humana plasmaproteiner överstiger inte 60 % inom det koncentrationsområde som är terapeutiskt relevant.

### Metabolism

Förutom omvandlingen till enalaprilat finns ingen evidens för signifikant metabolism av enalapril.

### Eliminering

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

### Nedsatt njurfunktion

Exponeringen av enalapril och enalaprilat ökar hos patienter med njurinsufficiens. Hos patienter med mild till måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance 40-60 ml/min) var AUC för enalaprilat vid steady state cirka två gånger högre än hos patienter med normal njurfunktion efter administrering av 5 mg en gång dagligen. Vid gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $\leq$  30 ml/min) ökade AUC cirka 8 gånger. Den effektiva halveringstiden för enalaprilat efter flera doser enalaprilmaleat är förlängd vid denna grad av njurinsufficiens och tiden till steady state är förlängd (se avsnitt 4.2). Enalaprilat kan avlägsnas från cirkulationen via hemodialys. Dialysclearance är 62 ml/min.

### Amning

Efter en oral engångsdos på 20 mg till fem nyförlösta kvinnor var den genomsnittliga maximala koncentrationen av enalapril i bröstmjolk 1,7  $\mu$ g/liter (intervall 0,54 till 5,9  $\mu$ g/liter) vid 4 till 6 timmar efter dosering. Den genomsnittliga maximala koncentrationen av enalaprilat var 1,7  $\mu$ g/liter (intervall 1,2 till 2,3  $\mu$ g/liter), där maximal koncentration uppnåddes vid olika tidpunkter under en 24-timmarsperiod. Utifrån data om maximala koncentrationer i bröstmjolk blir beräknat maximalt intag hos ett spädbarn som uteslutande ammas cirka 0,16 % av moderns viktjusterade dos.

Hos en kvinna som behandlats med oralt enalapril 10 mg dagligen i 11 månader uppnåddes maximala koncentrationer av enalapril i bröstmjolk på 2  $\mu$ g/liter 4 timmar efter dosering och maximala koncentrationer av enalaprilat på 0,75  $\mu$ g/liter cirka 9 timmar efter dosering. Den totala uppmätta mängden av enalapril och enalaprilat i bröstmjolk under 24-timmarsperioden var 1,44  $\mu$ g/liter bröstmjolk respektive 0,63  $\mu$ g/liter bröstmjolk. Koncentrationerna av enalaprilat i bröstmjolk var icke-detekterbara ( $<0,2$   $\mu$ g/liter) 4 timmar efter en engångsdos av enalapril 5 mg hos en moder samt 10 mg hos två mödrar. Koncentrationerna av enalapril fastställdes inte.

## Lerkanidipins farmakokinetik

### Absorption

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

Lerkanidipins två enantiomerer uppvisar en jämförbar plasmakoncentrationsprofil: tid till maximal plasmakoncentration är densamma och maximal plasmakoncentration och AUC är i genomsnitt 1,2 gånger högre för (S)-enantiomeren. Elimineringshalveringstiden för de två enantiomererna är i princip densamma. Ingen inbördes omvandling av de två enantiomererna har observerats "in vivo".

På grund av den höga förstapassagemetabolismen är den absoluta biotillgängligheten för oralt

lerkanidipin vid icke-fastande cirka 10 %. Biotillgängligheten vid intag på fastande mage hos friska frivilliga reduceras dock till 1/3.

Lerkanidipins perorala tillgänglighet ökar fyrfaldigt vid intag upp till 2 timmar efter en måltid med hög fetthalt. Därför ska läkemedlet intas före måltid.

#### Distribution

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

Lerkanidipins bindningsgrad till plasmaproteiner överstiger 98 %. Eftersom plasmaproteinnivåerna är lägre hos patienter med gravt nedsatt njur- eller leverfunktion, kan läkemedlets fria fraktion vara högre hos dessa patienter.

#### Metabolism

Lerkanidipin metaboliseras i stor utsträckning av CYP3A4. Modersubstansen har inte påvisats i urin eller feces. Lerkanidipin omvandlas huvudsakligen till inaktiva metaboliter och cirka 50 % av dosen utsöndras i urinen.

*In vitro*-studier med humana levermikrosomer har visat att lerkanidipin i viss mån hämmar CYP3A4 och CYP2D6 vid koncentrationer 160 respektive 40 gånger högre än de maximala koncentrationerna i plasma efter en dos på 20 mg.

Dessutom har interaktionsstudier på människa visat att lerkanidipin inte påverkar plasmanivåerna av midazolam, ett typisk CYP3A4-substrat, eller metoprolol, ett typiskt CYP2D6-substrat. Vid terapeutiska doser förväntas därför inte lerkanidipin hämma metabolismen av läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 och CYP2D6.

#### Eliminering

Elimineringen sker huvudsakligen genom metabolism.

Den genomsnittliga terminala halveringstiden beräknades till 8-10 timmar och på grund av den höggradiga bindningen till lipidmembraner varar den terapeutiska effekten i 24 timmar. Lerkanidipin ackumulerades inte vid upprepad tillförel.

#### Linjäritet/icke-linjäritet

Oral administrering av lerkanidipin resulterar i plasmakoncentrationer som inte står i direkt proportion till dosen (icke-linjär kinetik). Efter 10, 20 eller 40 mg var förhållandet för maximala plasmakoncentrationer 1:3:8 och förhållandet för ytan under kurvan för plasmakoncentration-tid var 1:4:18, vilket tyder på en progressiv mättnad av förstapassagemetabolismen. Biotillgängligheten ökar därmed med höjd dos.

#### Särskilda populationer

Farmakokinetiken för lerkanidipin är ungefär densamma hos äldre patienter och patienter med lätt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion som hos den allmänna patientpopulationen. Patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller dialysberoende patienter uppvisade högre koncentrationer av läkemedlet (ca 70 %). Hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion ökar sannolikt den systemiska biotillgängligheten hos lerkanidipin eftersom läkemedlet i normalt metaboliseras i hög grad i levern.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### Enalapril/lerkanidipin i kombination

Potentiell toxicitet av den fasta kombinationen lerkanidipin och enalapril har studerats i rätta

efter peroral administrering i upp till 3 månader och i två gentoxicitetsstudier. Kombinationen förändrade inte den toxikologiska profilen för de två individuella komponenterna.

Följande data finns för de två individuella komponenterna, enalapril och lerkanidipin.

### Enalapril

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktionstoxicitetsstudier visar att enalapril inte har några effekter på fertilitet och reproduktionsförmåga hos råttor, och att det inte heller är teratogent. I en studie där honråttor doserades innan parning och under dräktigheten, ökade mortaliteten hos avkommor under diperioden. Substansen har visats passera placentan och utsöndras i bröstmjölk. Som grupp har ACE-hämmare visats inducera biverkningar under den sena delen fosterutvecklingen, vilket resulterat i fosterdöd och kongenitala effekter som framförallt påverkat skallen. Fostertoxicitet, intrauterin tillväxthämning och öppetstående ductus arteriosus har också rapporterats. Dessa utvecklingsanomalier antas delvis bero på ACE-hämmares direkta effekt på det fetala renin-angiotensinsystemet och delvis på ischemi orsakad av moderns hypotoni och minskat fetalt-placentalt blodflöde och syre-/näringstillförsel till fostret.

### Lerkanidipin

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

De relevanta effekter som har observerats i långtidsstudier i råttor och hund var direkt eller indirekt relaterade till de kända effekterna av kalciumantagonister, och speglar främst överdriven farmakodynamisk aktivitet.

Behandling med lerkanidipin hade ingen effekt på fertiliteten eller allmän reproduktionsförmåga hos råttor, men inducerade pre- och postimplantationsdöd och försenad fosterutveckling vid höga doser. Det fanns ingen evidens för någon teratogen effekt hos råttor och kanin, men andra dihydropyridiner har visat sig vara teratogena hos djur. Lerkanidipin inducerade dystoki vid administrering av hög dos (12 mg/kg kroppsvikt/dag) under nedkomsten.

Inga studier har utförts på distributionen av lerkanidipin och/eller dess metaboliter hos dräktiga djur eller utsöndringen i bröstmjölk.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Tablettkärna:*

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Natriumstärkelseglykolat typ A

Povidon K30

Natriumvätekarbonat

Magnesiumstearat

#### *Filmdragering:*

Hypromellos 5 cP

Titandioxid (E171)

Talk

Makrogol 6000

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

2 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt. Förvaras vid högst 25 °C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blisterförpackning av polyamid-aluminium-PVC/aluminium.  
7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98 eller 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Recordati Ireland Limited  
Raheens East  
Ringaskiddy  
Co. Cork  
Irland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

24244

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

24.7.2008

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

31.01.2022