

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zanipress 10 mg/10 mg -tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: yksi kalvopäällysteinen 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 lerkanidipiiniannoksella.

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 lerkanidipiiniannoksella, hänen lerkanidipiiniannoksensa voidaan suurentaa 20 mg:aan tai pelkkä lerkanidipiinihoito 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.

#### *Ikääntyneet potilaat:*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta:*

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

kohdat 4.3 ja 4.4). Erityinen varovaisuus on tarpeen, kun lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoa aloitetaan.

*Maksan vajaatoiminta :*

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

*Pediatriset potilaat:*

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

Antotapa

*Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet:*

- Tabletti tulisi mieluiten ottaa aamulla vähintään 15 minuuttia ennen aamiaista.
- Tämän valmisteen käytön aikana ei saa juoda greippimehua (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Zanipress-valmistetta ei saa käyttää seuraavissa tapauksissa:

- Yliherkkyys muille ACE:n estäjille tai dihydropyridiiniiryhmän kalsiumikanavan salpaajille tai valmisteen jollekin muulle aineosalle
- Aiempi ACE:n estäjähoidosta aiheutunut angioedeema
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien tuotteiden kanssa, kun potilaalla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1)
- Vasemman kammion ulosvirtauseste, mukaan lukien aorttastenoosi
- Hoitamaton kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
- Epästabiili angina pectoris
- Sydäninfarkti kuukauden sisällä
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $< 30 \text{ ml/min}$ ), mukaan lukien hemodialyysihoitoa saavat potilaat
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Samanaikainen seuraavien aineiden käyttö:
  - voimakkaat CYP3A4:n estäjät (ks. kohta 4.5)
  - siklosporiini (ks. kohta 4.5)
  - greippimehu (ks. kohta 4.5)

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Symptomaattinen hypotensio

Symptomaattinen hypotensio on harvinaista komplisoitumatonta hypertensiota potevilla. Enalapriilia käyttäville hypertensiopotilaille tulee symptomaattista hypotensiota todennäköisemmin silloin, kun potilaalla on ollut volyymivaje esim. diureettihoidon, suolarajoituksen, dialyysin, ripulin tai oksentelua takia (ks. kohta 4.5). Symptomaattista hypotensiota on havaittu sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla riippumatta siitä, onko potilaalla myös munuaisten vajaatoimintaa. Symptomaattista hypotensiota ilmenee todennäköisemmin potilailla, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta ja siksi heillä on suuria loop-diureettiannoksia, hyponatremiaa tai munuaisten vajaatoimintaa. Näiden potilaiden hoito

tulee aloittaa lääkärin valvonnassa ja potilaiden tilaa tulee seurata tarkasti aina kun enalapriili- ja/tai diureettiannosta muutetaan. Samat toimenpiteet ovat mahdollisesti tarpeen, jos potilaalla on iskeeminen sydänsairaus tai aivoverisuonisairaus, jolloin liiallinen verenpaineen aleneminen saattaa aiheuttaa sydäninfarktin tai aivoverenkierron häiriön.

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

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

#### Sairas sinus -oireyhtymä

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

#### Vasemman kammion vajaatoiminta ja iskeeminen sydänsairaus

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

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

#### Käyttö munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä

Eriytynyt varovaisuus on tarpeen, kun lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat aloittavat enalapriilihoidon. Rutiiniomainen 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 estäjähoidon aikana. Munuaisten toiminta voi heikentyä, vaikka seerumin kreatiniinipitoisuus muuttuisi vain vähän. Näiden potilaiden hoito tulisi aloittaa tarkassa lääkärin valvonnassa pienillä annoksilla ja varovaisella titrauksella..

### 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 mekanismia ei tunneta. Jos ACE:n estäjähoitoa saavalla potilaalla esiintyy keltaisuutta tai huomattavaa maksaentsyymien nousua, tulee ACE:n estäjähoito keskeyttää ja aloittaa asianmukainen seuranta.Neutropenia/agranulosytoosi

Neutropenia/agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiaa on raportoitu ilmenneen ACE:n estäjiä käyttäville potilaille. Neutropenia on harvinaista, jos potilaan munuaisten toiminta on normaalia eikä hänellä ole erityisiä riskitekijöitä. Enalapriilin käytön yhteydessä on noudatettava äärimmäistä varovaisuutta, jos potilaalla on verisuonten kollageenisairaus, jos potilasta hoideta immunosuppressiivisilla lääkkeillä, allopurinolilla, prokaiinamidilla tai jos potilaalla on useita näistä riskitekijöistä, erityisesti jos munuaisten toiminta on ennestään heikentynyttä. Joillakin näissä potilaista esiintyi vaikeita infektioita, jotka eivät harvoissa tapauksissa 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, äänielimessä 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. Myös silloin, kun turvotus rajoittuu kasvoihin ja huuliin eikä ilmene hengitysvaikeuksia, potilaan tilaa pitää ehkä seurata pidempään, sillä antihistamiini- ja kortikosteroidihoito ei ehkä ole riittävä. Sellaisen angioedeeman, johon on liittynyt kurkunpään tai kielen turvotusta, on hyvin harvoissa tapauksissa raportoitu johtaneen kuolemaan. Jos potilaalla esiintyy kielen, äänielimen tai kurkunpään turvotusta, hänellä tulee myös todennäköisesti ilmenemään hengitysteiden tukkeutumista (etenkin, jos hänelle on aiemmin tehty hengitysteihin liittynyt leikkaus). Hengitysteiden tukkeutumisen mahdollisesti aiheuttavassa kielen, äänielimen tai kurkunpään angioedeemassa tulee heti aloittaa asianmukainen hoito, esim. adrenaliiniliuoksen (1 mg/ml, 0,3 - 0,5 ml) antaminen ihon alle ja/tai hengitysteiden pitäminen avoinna. Mustaihoisille potilaille on raportoitu ilmenneen angioedeemaa ACE:n estäjien käytön yhteydessä useammin kuin ei-mustaihoisille potilaille. Jos potilaalla on aiemmin ollut angioedeemaa, joka ei ole aiheutunut ACE:n estäjästä, hänellä saattaa olla suurempi riski angioedeeman kehittymiselle, kun häntä hoidetaan ACE:n estäjällä (ks. myös kohta 4.3).

### Anafylaktoidiset reaktiot hyönteisten myrkyn siedätushoidon aikana

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

### Anafylaktoidiset reaktiot LDL-afereesin aikana

Henkeä uhkaavia anafylaktoidireaktioita on esiintynyt harvoin, kun ACE:n 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 reniinerityksen aiheuttamaa angiotensiini II:n muodostumista. Jos tämän mekanismin seurauksena tulee hypotensiota, se voidaan korjata volyymilisällä.

### Hyperkalemia

Joillakin ACE:n estäjiä, myös enalapriilia, käytävillä potilailla on havaittu seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista. Hyperkalemian riskitekijöitä ovat munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toiminnan heikkeneminen, ikä (> 70 vuotta), diabetes, muut tapahtumat, erityisesti dehydraatio, akuutti sydämen dekompensointi, metabolinen asidoosi ja samanaikainen hoito kaliumia säästävillä diureeteilla (esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi) tai kaliumlisillä tai kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden käyttö sekä samanaikainen hoito muilla lääkkeillä, jotka voivat suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta (esim. hepariini). Jos potilas (erityisesti sellainen potilas, jonka munuaisten toiminta on heikentynyt) käyttää kaliumlisää, kaliumia säästäviä diureetteja tai kaliumia sisältäviä suolankorvikkeita, seerumin kaliumpitoisuus saattaa suurentua huomattavasti. Hyperkalemia voi aiheuttaa vakavia, joskus kuolemaan johtavia rytmihäiriöitä. Jos samanaikainen hoito jollakin edellä mainituista aineista on tarpeen, seerumin kaliumpitoisuutta tulee seurata säännöllisesti (ks. kohta 4.5).

### Litium

Litiumin ja enalapriilin yhteiskäyttöä ei 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 seerumin lerkanidipiinipitoisuutta siten, että lääkkeen teho voi heikentyä odotetusta (ks. kohta 4.5).

### Etniset erot

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

### Raskaus

Zanipress-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

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

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

### Imetys

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

### Pediatriset potilaat

Tämän yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu lapsilla.

### Alkoholi

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

### Laktoosi

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

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

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

Seuraavia yhteisvaikutuksia on lisäksi havaittu yhdistelmävalmisten jommankumman vaikuttavan aineen kanssa.

### ***Enalapriilimaleaatti***

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

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy 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 tai kaliumlisät ACE:n estäjät vähentävät diureettien aikaansaamaa kaliumin vajausta. Kaliumia säästävät diureetit (esim. spironolaktoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolavalmisteet saattavat suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta huomattavasti. Jos niiden samanaikainen käyttö on tarpeen hypokalemian vuoksi, niitä tulee käyttää varoen ja seerumin kaliumpitoisuutta tulee seurata usein (ks. kohta 4.4).

#### Diureetit (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 / nukutuslääkkeet

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

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

Tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit), mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasin 2:n estäjät (COX 2:n estäjät) voivat heikentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden tehoa. Sen vuoksi NSAIDit, mukaan lukien selektiiviset COX 2:n estäjät, voivat heikentää angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa tehoa.

Jos NSAIDEja (mukaan lukien COX 2:n estäjät) ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia tai ACE:n estäjiä käytetään samanaikaisesti, seerumin kaliumpitoisuus suurenee edelleen ja tästä voi aiheutua munuaisten toiminnan heikkenemistä. Nämä vaikutukset ovat yleensä palautuvia. Harvoin voi esiintyä akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, erityisesti kun potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt (kuten ikääntyneillä tai potilailla, joiden nestetilavuus on vähentynyt). Tämän vuoksi yhdistelmän käytössä pitää noudattaa varovaisuutta, kun potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt. Potilaiden nesteytyksen pitää olla riittävää, ja munuaisten toiminnan seuraamista pitää harkita yhteiskäytön aloittamisen jälkeen ja ajoittain myöhemmin.

### 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 $\beta$ -salpaajat

Enalapriilia voidaan käyttää ongelmitta samanaikaisesti asetyyliisilysiyhapon (annoksina, jotka sopivat sydän- ja verisuonitautien ehkäisyyn), trombolyyttien ja  $\beta$ -salpaajien kanssa.

### ***Lerkanidipiini***

#### CYP3A4:n estäjät

Koska lerkanidipiini metaboloituu CYP3A4-entsyymin kautta, samanaikaisesti käytetyt CYP3A4:n estäjät ja induktorit saattavat vaikuttaa lerkanidipiinin metaboliaan ja poistumiseen elimistöstä.

Lerkanidipiinin ja voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri, erytromysiini, troleandomysiini) samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Kun tutkittiin lerkanidipiinin ja ketokonatsolin, voimakkaan CYP3A4:n estäjän, yhteisvaikutuksia, havaittiin huomattava plasman lerkanidipiinipitoisuuden suureneminen (15-kertainen AUC-käyrän (pitoisuuspinta-alakäyrä) suurenema ja 8-kertainen eutomeerin S-lerkanidipiinin  $C_{\max}$ -arvon suurenema).

#### Siklosporiini

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

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

#### Greippimehu

Lerkanidipiinia ei saa käyttää samanaikaisesti greippimehun kanssa (ks. kohta 4.3).

Kuten muidenkin dihydropyridiinien, lerkanidipiinin metabolia saattaa estyä greippimehun käytön takia, jolloin lerkanidipiinin systeeminen hyötyosuus suurenee ja verenpainetta alentava vaikutus lisääntyy.

#### Alkoholi

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

#### CYP3A4:n substraatit

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

#### CYP3A4:n induktorit

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

#### Digoksiini

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



### Midatsolaami

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

### Metoprololi

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

### Simetidiini

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

### Fluoksetiini

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

### Simvastatiini

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

### Varfariini

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

### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla

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

### Raskaus

#### *Enalapriili*

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

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

Tiedetään, että altistus ACE:n estäjille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee,

kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

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

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

#### *Lerkanidipiini*

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

Kliinistä tietoa lerkanidipiinihoidon aikaisista raskauksista ei ole, joten sen käyttöä ei suositella raskauden aikana tai raskautta suunnitteleville naisille.

#### *Enalapriili ja lerkanidipiini yhdessä*

Ei ole olemassa tietoa tai on vain vähän tietoa

enalapriilimaleaatin/lerkanidipiinihydrokloridin käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3).

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

#### Imetys

##### *Enalapriili*

Vähäisten farmakokineettisten tutkimustulosten mukaan pitoisuudet rintamaidossa ovat olleet hyvin pienet (ks. kohta 5.2). Vaikka nämä pitoisuudet näyttävätkin kliinisesti merkityksettömiltä, enalapriilin käyttöä ei suositella imetyksen aikana, jos lapsi on keskosena syntynyt ja ensimmäisinä viikkoina synnytyksen jälkeen, sillä on olemassa teoreettinen riski kardiovaskulaarisille ja munuaisiin kohdistuville vaikutuksille eikä ole riittävästi kliinistä käyttökokeista.

Vanhempia imeväisiä rintaruokkiville äideille voidaan harkita enalapriilin käyttöä, jos hoito on tarpeen äidille ja jos imeväistä seurataan haittavaikutusten varalta.

##### *Lerkanidipiini*

Ei tiedetä, erittykö lerkanidipiini ihmisen rintamaitoon.

#### *Enalapriili ja lerkanidipiini yhdessä*

Siksi Zanipress-valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana.

#### Hedelmällisyys

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Zanipress-valmisteella on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Varovaisuutta on kuitenkin syytä noudattaa, sillä heitehuimausta, voimattomuutta, väsymystä ja harvinaisissa tapauksissa uneliaisuutta saattaa esiintyä (ks. kohta 4.8).

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Zanipress-valmisteen turvallisuutta on arvioitu viidessä kaksoissokkoutetussa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa ja kahdessa pitkäkestoisessa avoimessa jatkotutkimuksessa. Kaikkiaan 1141 potilasta on saanut Zanipress-valmistetta (vahvuudet 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg ja 20 mg/20 mg). Yhdistelmähoidon aikana havaitut haittavaikutukset ovat samoja kuin aiemmin on havaittu jommankumman vaikuttavan aineen käytön aikana yksinään. Yleisimmät Zanipress-hoidon aikana havaitut haittavaikutukset 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 syyosuus hoitoon, on lueteltu MedDRAn elinluokkien ja seuraavan yleisyyden mukaisesti: hyvin yleinen (> 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000), hyvin harvinainen (< 1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Veri ja imukudos</b>	
Melko harvinainen	Trombosytopenia
Harvinainen	Hemoglobiiniarvon pieneneminen
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Harvinainen	Yliherkkyys
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Melko harvinainen	Hyperkalemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Melko harvinainen	Ahdistuneisuus
<b>Hermosto</b>	
Yleinen	Heitehuimaus, päänsärky
Melko harvinainen	Asentohuimaus
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
Melko harvinainen	Kiertohuimaus
Harvinainen	Tinnitus
<b>Sydän</b>	
Melko harvinainen	Takykardia, palpitaatiot
<b>Verisuonisto</b>	
Melko harvinainen	Punoitus, hypotensio
Harvinainen	Verenkierron romahtaminen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Yleinen	Yskä
Harvinainen	Kurkun kuivuminen, kipu suussa ja nielussa
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Melko harvinainen	Vatsakipu, ummetus, pahoinvointi
Harvinainen	Ylävatsakipu, huulten turvotus, kielen häiriö, ripuli, suun kuivuminen, ientulehdus
<b>Maksa ja sappi</b>	
Melko harvinainen	ALAT-arvon suureneminen, ASAT-arvon suureneminen
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Melko harvinainen	Punoitus
Harvinainen	Angioedeema, kasvojen turvotus, ihotulehdus, ihottuma, urtikaria
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Melko harvinainen	Nivelkipu

<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Melko harvinainen	Tiheävirtsaus
Harvinainen	Tihentynyt virtsaamistarve yöllä, runsasvirtsaus
<b>Sukupuolielementit ja rinnat</b>	
Harvinainen	Erektiohäiriöt
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Melko harvinainen	Voimattomuus, uupumus, kuumuuden tunne, ääreisturvotus

*Vain yhdellä potilaalla ilmenneiden hättävien vaikutusten esiintymistiheys on harvinainen.*

#### Lisätietoja yksittäisistä komponenteista

Toisella valmisteen vaikuttavista aineista (enalapriili tai lerkanidipiini) raportoituja hättävien vaikutuksia 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 hättävien vaikutuksia:

#### *Veri ja imukudos:*

Melko harvinaiset: anemia (myös aplastiset ja hemolyttiset muodot)

Harvinaiset: neutropenia, hemoglobiiniarvon pieneneminen, hematokriittiarvon pieneneminen, trombositopenia, agranulosytoosi, luuytimen vajaatoiminta, pansytopenia, lymfadenopatia, autoimmunisairaudet

#### *Umpieritys:*

Tuntematon: antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriö

#### *Aineenvaihdunta ja ravitsemus:*

Melko harvinaiset: hypoglykemia (ks. kohta 4.4)

#### *Hermosto ja psyykkiset häiriöt:*

Yleiset: päänsärky, masennus

Melko harvinaiset: sekavuustila, uneliaisuus, unettomuus, hermostuneisuus, tuntoharhat, huimaus

Harvinaiset: epätavalliset unet, unihäiriöt

#### *Silmät:*

Hyvin yleiset: näön hämärtyminen

#### *Sydän ja verisuonisto:*

Hyvin yleiset: heitehuimaus

Yleiset: hypotensio (myös ortostaattinen hypotensio), pyörtyminen, rintakipu, rytmihäiriöt, angina pectoris, takykardia

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

Harvinaiset: Raynaud'n oireyhtymä

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

#### *Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina:*

Hyvin yleiset: yskä

Yleiset: hengenahdistus

Melko harvinaiset: voimakas nuha, kurkkukipu ja äänen käheys, bronkospasmi/astma  
Harvinaiset: keuhkoinfiltraatio, nuha, allerginen alveoliitti / eosinofiilinen keuhkokuume

*Ruuansulatuselimistö:*

Hyvin yleiset: pahoinvointi

Yleiset: ripuli, vatsakipu, makuhäiriöt

Melko harvinaiset: suolentukkeuma, haimatulehdus, oksentelu, dyspepsia, ummetus, ruokahaluttomuus, vatsavaivat, suun kuivuminen, maha- tai pohjukaissuolihaava

Harvinaiset: suutulehdus / aftainen suutulehdus, kielitulehdus

Hyvin harvinaiset: suoliston angioedeema

*Maksa ja sappi:*

Harvinaiset: maksan vajaatoiminta, maksatulehdus – joko hepatoseellulaarinen tai kolestaattinen maksatulehdus, maksatulehdus johon liittyy maksakuolio, kolestaasi (myös ikterus)

*Iho ja ihonalainen kudokset:*

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

Melko harvinaiset: liikkahikoilu, kutina, urtikaria, hiustenlähtö

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

On raportoitu oireyhdistelmää, johon voi kuulua osa 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.

*Munuaiset ja virtsatie:*

Melko harvinaiset: munuaisten toiminnan heikentyminen, munuaisten vajaatoiminta, proteinuria

Harvinaiset: vähävirtsaisuus

*Sukupuolielimet ja rinnat:*

Melko harvinaiset: impotenssi

Harvinaiset: gynekomastia

*Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:*

Hyvin yleiset: voimattomuus

Yleiset: uupumus

Melko harvinaiset: lihaskouristukset, punoitus, tinnitus, huonovointisuus, kuume

*Tutkimukset:*

Yleiset: hyperkalemia, seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen

Melko harvinaiset: veren ureapitoisuuden suureneminen, veren natriumpitoisuuden pieneminen

Harvinaiset: maksaentsyymiarvojen suureneminen, seerumin bilirubiiniarvojen suureneminen

*Pelkkä lerkanidipiini*

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

*Immuunijärjestelmä*

Hyvin harvinaiset: yliherkkyys

*Psyykkiset häiriöt*

Harvinaiset: uneliaisuus

*Hermosto*

Melko harvinaiset: päänsärky, heitehuimaus

*Sydän*

Melko harvinaiset: takykardia, sydämentykytys

Harvinaiset: angina pectoris

*Verisuonisto*

Melko harvinaiset: punoitus

Hyvin harvinaiset: pyörtyminen

*Ruuansulatuselimistö*

Harvinaiset: pahoinvointi, dyspepsia, ripuli, vatsakipu, oksentelu

*Iho ja ihonalainen kudος*

Harvinaiset: ihottuma

*Luusto, lihakset ja sidekudos*

Harvinaiset: lihaskipu

*Munuaiset ja virtsatiet*

Harvinaiset: runsasvirtsaisuus

*Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat*

Melko harvinaiset: ääreisturvotus

Harvinaiset: voimattomuus, uupumus

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

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

Lerkanidipiini ei näytä vaikuttavan verensokeriarvoihin tai seerumin rasva-arvoihin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuollon 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:sta jopa 1000 mg:aan kumpaakin lääkeainetta) yliannostustapauksia, jotka ovat vaatineet sairaalahoitoa. Raportoidut oireet (systolisen verenpaineen aleneminen, bradykardia, rauhattomuus, uneliaisuus ja kylkikipu) ovat voineet johtua myös muiden lääkkeiden (esim. beetasalpaajien) samanaikaisesta käytöstä suurina annoksina.

Yliannostuksen oireet, kun enalapriilia ja lerkanidipiinia on käytetty yksinään:

Huomattavimmat tähän mennessä raportoitujen yliannostustapausten piirteet ovat merkittävä hypotensio (alkoi noin kuusi tuntia tablettien ottamisen jälkeen) ja samanaikainen reniini-angiotensiinijärjestelmän salpaus sekä stupor. ACE:n estäjien yliannostukseen liittyviä oireita saattavat olla mm. verenkiertosokki, elektrolyytihäiriöt, munuaisten vajaatoiminta, hyperventilaatio, takykardia, sydämentykytys, bradykardia, heitehuimaus, ahdistuneisuus ja yskä. Tavanomaisiin terapeuttisten annosten jälkeisiin pitoisuuksiin verrattuna 100- ja 200-kertaisia seerumin enalapriilipitoisuuksia on raportoitu sen jälkeen kun enalapriilia on otettu 300 mg ja 440 mg.

Kuten muidenkin dihydropyridiinin kohdalla, yliannostuksen voidaan olettaa aiheuttavan liiallista ääreisverisuonten laajenemista ja huomattavaa hypotensiota sekä refleksitakykardiaa.

Yliannostuksen hoito, kun enalapriilia ja lerkanidipiinia on käytetty yksinään:

Enalapriilin yliannostuksen suositeltu hoito on laskimonsisäinen keittosuolainfuusio. 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 lähiaikoina, tulee pyrkiä poistamaan enalapriilimaleaatti elimistöstä (esim. oksentaminen, 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 kreatiniinia tulee seurata jatkuvasti.

Jos potilaalla on lerkanidipiinin yliannostuksen yhteydessä vaikea hypotensio ja bradykardia ja hän on tajuton, sydämen ja verenkierron tukemisesta voi olla apua; tällöin bradykardiaa hoidetaan laskimonsisäisellä atropiinilla.

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

ATC-koodi: C09BB02

Zanipress on ACE:n estäjästä (enalapriili) ja kalsiumkanavan salpaajasta (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 peptidyylidiipeptidaasi, 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 reniinin aktiivisuus lisääntyy (koska reniinin eritykseen kohdistuva negatiivinen palaute poistuu) ja aldosteronin eritysvähenee.

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

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

Hemodynaamikkatutkimukset essentiaalia verenpainetautiin 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 proteiinuria (IgG:n ja kokonaisproteiini) vähenivät lyhyissä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui diabeetikkoja ja ei-diabeetikkoja, joilla oli munuaissairaus.

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II –reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä. ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia. Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.



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

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

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

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

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

#### Enalapriili/lerkanidipiini

- Zanipress 10 mg/10 mg

Keskeisessä faasin III kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa, 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 % ( $p = 0,032$ ). Merkitsevästi suuremmalla osalla yhdistelmähoitoryhmän potilaista SSBP (39 % vs. 22 %,  $p < 0,001$ ) ja SDBP (29 % vs. 19 %,  $p = 0,023$ ) normalisoituivat verrattuna monoterapiaryhmään. Tämän tutkimuksen pitkäkestoisessa avoimessa seurantavaiheessa oli mahdollista titrata yhdistelmähoidon annos tasolle enalapriili 20 mg / lerkanidipiini 10 mg, jos verenpaine pysyi tason 140/90 mmHg yläpuolella: annokset titrattiin 133 potilaalla 221 potilaasta ja SDBP normalisoitui titrauksen jälkeen kolmanneksella heistä.

- Zanipress 20 mg/10 mg

Keskeisessä faasin III kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa, 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 merkitsevästi enemmän kuin monoterapiaa saaneilla. Hoitoon reagoineiden osuudet eivät olleet merkitsevästi suurempia yhdistelmähoitoryhmässä kuin monoterapiaryhmässä (SDBP: 53 % vs 43 %,  $p = 0,076$ ; SSBP: 41 % vs 33 %,  $p = 0,116$ ); SDBP (48 % vs 37 %,  $p = 0,055$ ) ja SSBP (33 % vs 28 %,  $p = 0,325$ ) eivät normalisoituneet merkitsevästi paremmin yhdistelmäryhmässä kuin monoterapiaryhmässä.

- Zanipress 20 mg/20 mg

Lume- ja aktiivikontrolloidussa satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa faktoritutkimuksessa tarkasteltiin 1039 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 merkitsevästi enemmän kuin lumelääkettä saaneilla ( $P < 0,001$ ). Kliinisesti merkittäviä eroja muutoksessa vastaanotolla mitatusta SDBP:n lähtötilanteen minimiarvosta havaittiin yhdistelmähoidon (20 mg/20 mg; -15,2 mmHg,  $n = 113$ ) ja pelkän enalapriilihoidon (20 mg; -11,3 mmHg,  $P = 0,004$ ,  $n = 113$ ) tai pelkän lerkanidipiinihoidon (20 mg; -13,0 mmHg,  $P = 0,092$ ,  $n = 113$ ) välillä. Vastaavasti kliinisesti merkittäviä eroja muutoksessa vastaanotolla mitatusta SSBP:n lähtötilanteen minimiarvosta havaittiin yhdistelmähoidon (20 mg/20 mg; -19,2 mmHg) ja pelkän lerkanidipiinihoidon (20 mg; -13,0 mmHg,  $P = 0,002$ ) tai pelkän enalapriilihoidon (20 mg; -15,3 mmHg,  $P = 0,055$ ) välillä. Kliinisesti merkittäviä eroja havaittiin myös kotona mitatuissa systolisessa ja diastolisessa verenpaineessa. Hoitoon reagoineiden osuus oli merkitsevästi suurempi yhdistelmähoitoryhmässä (20 mg/20 mg; SDBP 75 %, SSBP 71 %) kuin lumeryhmässä ( $P < 0,01$ ) ja kummassakin monoterapiaryhmässä ( $P < 0,01$ ). Verenpaine normalisoitui suuremmalla osalla yhdistelmähoitoa saaneista (42 %) kuin lumelääkettä saaneista (22 %).

## 5.2 Farmakokineetiikka

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu enalapriilin ja lerkanidipiinin yhteiskäytön aikana.

### Enalapriilin farmakokineetiikka

#### Imeytyminen

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

#### Jakautuminen

Imeytymisen jälkeen suun kautta otettu enalapriili hydrolysoituu nopeasti ja laajamittaisesti enalapriilaatiksi, joka on voimakas angiotensiinikonvertaasin estäjä. Enalapriilaatin huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 3–4 tuntia suun kautta otetun enalapriilimaleaattiannoksen jälkeen. Peroraalisen enalapriilin toistuvassa käytössä efektiivinen kumulatiivinen puoliintumisaika on 11 tuntia. Henkilöillä, joiden munuaiset toimivat normaalisti, seerumin vakaan tilan enalapriilipitoisuudet saavutettiin neljän päivän enalapriilihoidon jälkeen. Terapeuttisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla enalapriili sitoutuu plasman proteiineihin korkeintaan 60-prosenttisesti.

#### Biotransformaatio

Enalapriilaatiksi muuttumisen lisäksi enalapriililla ei ole havaittu muuta merkittävää metaboliaa.

### Eliminaatio

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

### Munuaisten vajaatoiminta

Enalapriili- ja enalapriilaattialtistus on suurentunut munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Jos potilaalla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 40–60 ml/min), enalapriilaatin vakaan tilan AUC oli noin kaksi kertaa suurempi kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaalia, kun heille oli annettu 5 mg enalapriilimaleaattia kerran vuorokaudessa. Vaikean munuaisten vajaatoiminnan (kreatiniinipuhdistuma  $\leq$  30 ml/min) yhteydessä AUC suureni noin 8-kertaiseksi. Toistuvien enalapriilimaleaattiannosten ottamisen jälkeen enalapriilaatin tehokas puoliintumisaika pitenee tämänasteisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja vakaan tilan saavuttamiseen kuluva aika pitenee (ks. kohta 4.2). Enalapriilaatti voidaan poistaa yleisestä verenkierrosta hemodialyysillä. Dialyysin puhdistuma on 62 ml/min.

### Imetys

5 synnyttäneelle naiselle annettiin 20 mg kerta-annokset enalapriilia ja havaittiin sen keskimääräisen huippupitoisuuden rintamaidossa olevan 1,7 mikrog/l (vaihteluväli 0,54–5,9 mikrog/l) 4–6 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Keskimääräinen enalapriilaatin huippupitoisuus oli 1,7 mikrog/l (vaihteluväli 1,2–2,3 mikrog/l) ja se ilmeni vaihtelevasti 24 tunnin aikana. Näistä tiedoista johtaen, pelkästään rintaruokintaa saavan lapsen saama maksimiannos olisi n. 0.16 %:a äidin painoon suhteutetusta annoksesta. Naiselta joka oli käyttänyt enalapriilia suun kautta 10 mg 11 kuukauden ajan mitattiin enalapriilin huippupitoisuudeksi rintamaidossa 2 mikrog/l 4 tuntia annoksen ottamisen jälkeen ja enalapriilaatin huippupitoisuudeksi rintamaidossa 0,75 mikrog/l n. 9 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Enalapriilin ja enalapriilaatin kokonaismäärät mitattuna rintamaidosta 24 tunnin kuluessa olivat 1,44 mikrog/l ja 0,63 mikrog/l. Enalapriilaatin pitoisuudet rintamaidossa olivat mittaamattomissa ( $<$  0,2 mikrog/l) 4 tuntia kerta-annoksen 5 mg jälkeen yhdeltä naiselta ja 10 mg jälkeen kahdelta naiselta; enalapriilin pitoisuuksia ei mitattu.

### Lerkanidipiinin farmakokinetiikka

#### Imeytyminen

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

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

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

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

#### Jakautuminen

Jakautuminen plasmasta kudoksiin ja elimiin on nopeaa ja laajamittaista.

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

#### Biotransformaatio

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

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

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

#### Eliminaatio

Eliminaatio tapahtuu pääasiassa biotransformaation kautta.

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

#### Lineaarisuus/epälineaarisuus

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

#### Lisätietoja erityisväestöryhmistä

On osoitettu, että lerkanidipiinin farmakokinetiikka on iäkkäisen 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 profiileista.

Seuraavat tiedot ovat olemassa eri komponenteista, enalapriilista ja lerkanidipiinista.

#### Enalapriili

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

Lisääntymistoksisuustutkimusten perusteella enalapriililla ei ole vaikutusta hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn rotilla, eikä aine ole teratogeeninen. Tutkimuksessa, jossa naarasrotille annettiin lääkettä ennen parittelua ja raskauden aikana, rotanpoikasten kuolemat lisääntyivät imetysaikana. Valmiste läpäisee istukan ja lääkettä erittyy maitoon. ACE:n estäjien, lääkeryhmänä, on osoitettu aiheuttavan haittavaikutuksia sikiön kehityksen loppuvaiheessa. Seurauksena on ollut sikiökuolemia ja 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

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

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

Lerkanidipiini ei ollut genotoksinen eikä viitteitä karsinogeenisuudesta ilmennyt.

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Ydin:*

Laktoosimonohydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A  
Povidoni K30  
Natriumvetykarbonaatti  
Magnesiumstearaatti

*Kalvopäällyste:*

Hypromelloosi 5 cP  
Titaanidioksidi (E 171)  
Talkki  
Makrogoli 6000

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

#### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä valolle ja kosteudelle. Säilytä alle 25 °C:ssa.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Käyttämättä jäänyt tuote ja jätteet tulee hävittää paikallisten ohjeiden mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Recordati Ireland Limited  
Raheens East  
Ringaskiddy Co.  
Cork  
Ireland

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

24244

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

24.7.2008

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.9.2017