

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zanipress 20 mg/10 mg -tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg enalapriilimaleaattia (vastaa 15,29 mg:aa enalapriilia) ja 10 mg lerkanidipiinihydrokloridia (vastaa 9,44 mg:aa lerkanidipiinia).

Apuaineet: yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 92,0 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Keltainen, kaksoiskupera, pyöreä tabletti

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalinen verenpainetaudin hoito tapauksissa, jolloin verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan pelkällä 20 mg:n enalapriiliannoksella.

Kiinteää Zanipress 20 mg/10 mg -yhdistelmää ei tule käyttää verenpainetaudin hoidon aloitukseen.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Jos potilaan verenpainetta ei saada riittävän hyvin hallintaan pelkällä 20 mg:n enalapriiniannoksella, hänen enalapriiliannostaan voidaan suurentaa tai pelkkä enalapriilihoito voidaan korvata Zanipress 20 mg/10 mg -yhdistelmähoidolla.

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

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

Tabletti tulisi mieluiten ottaa aamulla. Tämän valmisteiden käytön aikana ei saa juoda greippimehua (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

***Ikääntyneet potilaat:*** Annos riippuu potilaan munuaisten toiminnasta (ks. ”Käyttö munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä”).

***Alle 18-vuotiaat lapset ja nuoret:*** Koska valmisteiden käytöstä alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole kliinistä kokemusta, käyttöä ei tällä hetkellä suositella lapsille ja nuorille.

***Käyttö munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä:*** Zanipress-valmisteiden 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.

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

#### 4.3 Vasta-aiheet

Zanipress-valmistetta ei saa käyttää seuraavissa tapauksissa:

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (enalapriili tai lerkanidipiini), muille ACE:n estäjille tai dihydropyridiiniiniryhmän kalsiuminestäjille tai valmisteen jollekin muulle aineosalle
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Vasemman kammion ulosvirtauseste, mukaan lukien aorttastenoosi
- Hoitamaton kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
- Epästabiili angina pectoris
- Sydäninfarkti kuukauden sisällä
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), mukaan lukien hemodialyysihoidon 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)
- Aiempi ACE:n estäjähoidosta aiheutunut angioedeema
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Symptomaattinen hypotensio

Erityisen tarkka seuranta on tarpeen enalapriilin käytön yhteydessä seuraavissa tapauksissa:

- vaikea hypotensio, jolloin systolinen verenpaine on alle 90 mmHg
- kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta.

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 melko vaikea sydämen vajaatoiminta ja siksi heillä on suuria loop-diureettiannoksia, hyponatremiaa tai toiminnallista munuaisten vajaatoimintaa. Näiden potilaiden hoito tulee aloittaa lääkärin valvonnassa ja potilaiden tilaa tulee seurata tarkasti aina kun enalapriili- ja/tai diureettiannosta muutetaan. Samat toimenpiteet ovat mahdollisesti tarpeen, jos potilaalla on iskeeminen sydänsairaus tai aivoverisuonisairaus, jolloin liiallinen verenpaineen aleneminen saattaa aiheuttaa sydäninfarktin tai aivoverenkierron häiriön.

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

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

##### Sairas sinus -oireyhtymä

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

#### Vasemman kammion vajaatoiminta ja iskeeminen sydänsairaus

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

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

#### Käyttö munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä

Erityinen varovaisuus on tarpeen, kun lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat aloittavat enalapriilihoidon. Rutiiniomainen seerumin kaliumin ja kreatiniinin seuranta enalapriilihoidon aikana on osa näiden potilaiden normaalia hoitoa. Enalapriilin käytön yhteydessä on raportoitu ilmenneen munuaisten vajaatoimintaa, erityisesti potilaille, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta tai perussairautena munuaissairaus, mukaan lukien munuaisvaltimon ahtauma. Jos enalapriilihoidon aikana ilmenevä munuaisten vajaatoiminta diagnosoidaan nopeasti ja hoidetaan asianmukaisesti, se on tavallisesti korjaantuvaa.

Joillakin hypertensiivisillä potilailla, joilla ei ole aiempaa munuaissairautta, enalapriilin ja diureetin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa veren urea- ja 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 tai munuaisten vajaatoiminnan kehittymisen riski ACE:n estäjähoidon aikana. Näiden potilaiden hoito tulisi aloittaa tarkassa lääkärin valvonnassa pienillä annoksilla ja varovaisella titrauksella. Munuaisten toiminta tulee arvioida hoidon alussa ja sitä tulee seurata tarkasti hoidon aikana.

#### 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.

Oireyhtymää, joka alkaa staasi-ikteruksella ja etenee vaikeaoireiseksi maksakuolioksi (joskus kuolemaan johtava), on havaittu ACE:n estäjähoidon yhteydessä. Tämän oireyhtymän mekanismi on epäselvä. Jos ACE:n estäjillä hoidettaville potilaille kehittyy ikterusta ja heidän maksaentsyymiarvonsa suurenevät huomattavasti, ACE:n estäjien käyttö on lopetettava ja heitä on hoidettava asianmukaisesti.

#### Neutropenia/agranulosytoosi

Neutropenia/agranulosytoosia, trombositopeniaa 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 infektoita, jotka eivät harvoissa tapauksissa reagoineet intensiiviseen antibioottihoitoon. Jos tällaiset potilaat käyttävät enalapriilia, leukosyyttien säännöllinen seuranta on suositeltavaa, ja potilaita tulisi kehottaa kertomaan kaikista infektioiden merkeistä lääkärilleen.

#### Yliherkkyys / angioneuroottinen edeema

Angioneuroottista edeemaa kasvoissa, raajoissa, huulissa, kielessä, äänihuulissa ja/tai kurkunpäässä on raportoitu esiintyneen ACE:n estäjillä, myös enalapriililla, hoidetuilla potilailla. Sitä voi esiintyä milloin tahansa hoidon aikana. Tällaisessa tapauksessa enalapriilihoito tulee lopettaa välittömästi. Potilaan tilaa tulee seurata huolellisesti, jotta voidaan varmistaa, että oireet ovat kokonaan poissa ennen kotiuttamista sairaalasta. Jos turvotus rajoittui kasvoihin ja huuliin, oireet häviävät tavallisesti ilman hoitoa.

Antihistamiineista oli kuitenkin hyötyä oireiden lievittämisessä.

Kurkunpään angioneuroottinen edeema voi johtaa kuolemaan. Jos turvotusta esiintyy kielessä, äänihuulissa ja kurkunpäässä, jolloin voi aiheutua hengitystietukos, asianmukainen hoito tulee aloittaa viipymättä (esim. adrenaliinin anto ihon alle [laimennussuhde 1:1000]) ja/tai varmistaa potilaan hengitysteiden auki pysyminen.

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

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

#### Anafylaktoidiset reaktiot hyönteisten myrkyn siedätyshoidon aikana

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

#### Anafylaktoidiset reaktiot LDL-afereesin aikana

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

#### Diabeetikot

Veren glukoosipitoisuutta tulee seurata tarkasti ensimmäisen kuukauden aikana, kun ACE:n estäjähoito aloitetaan diabeetikolle, jota hoidetaan suun kautta otettavilla diabeteslääkkeillä tai insuliinilla (ks. kohta 4.5).

#### Yskä

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

#### Leikkaus/anestesia

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

#### Hyperkalemia

Joillakin ACE:n estäjiä, myös enalapriilia, käyttävillä potilailla on havaittu seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista. Hyperkalemian riskitekijöitä ovat munuaisten vajaatoiminta, diabetes, samanaikainen hoito kaliumia säästävillä diureeteilla tai kaliumlisillä tai kaliumia sisältävien suolavalmisteen käyttö sekä samanaikainen hoito muilla lääkkeillä, jotka voivat

suurentaa seerumin kaliumarvoja (esim. hepariini). Jos samanaikainen hoito jollakin edellä mainituista aineista on tarpeen, seerumin kaliumpitoisuutta tulee seurata säännöllisesti.

#### 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).

#### Muita lääkkeitä, joita ei suositella

Tämän lääkevalmisteen käyttöä ei tavallisesti suositella yhdessä litiumin, kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien ja estramustiinin kanssa (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 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).

#### Käyttö lapsilla

Tämän yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu lapsilla tehdyissä kontrolloiduissa tutkimuksissa.

#### 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***

Jotkut lääkeaineet tai lääkeaineryhmät saattavat edistää hyperkalemian kehittymistä: kaliumsuolat, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -estäjät, steroideihin

kuulumattomat tulehduskipulääkkeet, hepariinit (pienimolekyylinen tai fraktioimaton), siklosporiini ja takrolimuusi, trimetopriimi. Hyperkalemian esiintyminen saattaa riippua siitä, onko potilaalla muita riskitekijöitä. Riski suurenee, jos samanaikaisesti käytetään yllä mainittuja lääkevalmisteita.

#### Yhdistelmät, joita ei suositella

##### 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).

##### 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).

##### Estramustiini:

Haittavaikutusten, kuten angioneuroottisen edeeman (angioedeema), riski suurenee (ks. kohta 4.4).

#### Yhdistelmät, joiden yhteydessä varotoimet ovat tarpeen

##### Diabeteslääkkeet

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

##### 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.

##### Tulehduskipulääkkeet

Jatkuva tulehduskipulääkkeiden käyttö saattaa heikentää ACE:n estäjän verenpainetta alentavaa vaikutusta. Tulehduskipulääkkeet ja ACE:n estäjät suurentavat edelleen seerumin kaliumpitoisuutta, mikä saattaa johtaa munuaisten toiminnan heikentymiseen. Tämä vaikutus on tavallisesti korjautuva. Harvoin saattaa esiintyä akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, erityisesti jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt (esim. ikääntyneillä tai kuivuneilla potilailla).

##### Baklofeeni

Verenpainetta alentava vaikutus lisääntyy. Verenpainetta tulee seurata ja verenpainelääkkeen annosta tulee tarvittaessa muuttaa.

##### Siklosporiini

Siklosporiini suurentaa hyperkalemian riskiä, jos sitä käytetään samanaikaisesti ACE:n estäjien kanssa.

##### Alkoholi

Alkoholi voimistaa verenpainetta alentavaa vaikutusta, jos sitä käytetään samanaikaisesti ACE:n estäjien kanssa.

#### Huomioon otettavat yhdistelmät

##### Amifostiini

Verenpainetta alentava vaikutus lisääntyy.

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

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

##### Kortikosteroidit, tetrakosaktidi (systeminen) (lukuun ottamatta hydrokortisonia, jota käytetään korvikkeena Addisonin taudissa):

Verenpainetta alentava vaikutus vähenee (kortikosteroidin aikaansaama suola-/volyymiretentio).

##### 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.

##### Allopurinoli, systostaatit tai immunosuppressiolääkkeet, systeemiset kortikosteroidit tai prokaiiniamidi

Samanaikainen käyttö ACE:n estäjien kanssa saattaa suurentaa leukopenian riskiä.

##### Antasidit

Antasidit vähentävät ACE:n estäjien biologista hyötyosuutta.

##### Sympatomimeetit

Sympatomimeetit saattavat vähentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Heikentynyt vaste pressoriamiineille (kuten adrenaliinille) on mahdollista, mutta vaikutus ei ole niin suuri, että niitä ei voisi käyttää.

##### Asetyyლისისყილიჰაპო და ტრობოლიტი

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

##### 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).

#### **Lerkanidipiini**

##### Vasta-aiheiset yhdistelmät

##### CYP3A4:n estäjät

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

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

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

### Siklosporiini

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

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

### Greippimehu

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

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

### *Yhdistelmät, joiden yhteydessä varotoimet ovat tarpeen*

#### 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 antikonsvulsanttien (kuten fenytoiini, karbamatsipiini) ja rifampisiin, samanaikaiseen käyttöön tulisi suhtautua varoen, sillä lerkanidipiinin verenpainetta alentava vaikutus saattaa heikentyä. Siksi verenpainetta tulee seurata tavallista useammin.

#### Digoksiini

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

### *Huomioon otettavat yhdistelmät*

#### Midatsolaami

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

#### Metoprololi

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

#### Simetidiini

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

#### Fluoksetiini

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

#### Simvastatiini

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

#### Varfariini

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

## **4.6 Raskaus ja imetys**

### Raskaus

#### *Enalapriili*

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

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Jos ACE:n 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 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. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ACE:n estäjiä, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### *Lerkanidipiini*

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

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

#### *Enalapriili ja lerkanidipiini yhdessä*

Edellä esitetyn perusteella Zanipress-valmisteeseen käyttöä ei suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ja sen käyttö on vasta-aiheista toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana.

### Imetys

#### *Enalapriili*

Vähäisten farmakokineettisten tutkimustulosten mukaan pitoisuudet rintamaidossa ovat olleet hyvin matalat (ks. kohta 5.2). Vaikka nämä pitoisuudet näyttävätkin kliinisesti merkityksettömiltä, Zanipress-valmisteeseen 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 käyttökokemusta.

Vanhempia imeväisiä rintaruokkiville äideille voidaan harkita Zanipress-valmisteeseen 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-valmisteeseen käyttöä ei suositella imetyksen aikana.

### Hedelmällisyys

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

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

Kliininen kokemus Zanipress-valmisteeseen ja sen aineosien käytöstä viittaa siihen, että ajokyvyn tai koneiden käyttökyvyn heikentyminen on epätodennäköistä. Varovaisuutta on kuitenkin syytä noudattaa, sillä heitehuimausta, voimattomuutta, väsymystä ja harvinaisissa tapauksissa uneliaisuutta saattaa esiintyä (ks. kohta 4.8).

## **4.8 Haittavaikutukset**

Yhdistelmävalmisteeseen haittavaikutukset ovat samanlaisia kuin ne, joita on havaittu käytettäessä kumpaakin valmistetta erikseen.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa on käytetty Zanipress 20 mg/10 mg -valmistetta ja joihin on osallistunut 410 potilasta, raportoitiin seuraavassa taulukossa esitettyjä haittavaikutuksia.

Taulukossa noudatetaan MedDRAn elinluokkia ja yleisyysluokittelua: hyvin yleinen (> 1/10), yleinen ( $\geq 1/100$ , < 1/10), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ , < 1/100), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1000), hyvin harvinainen (< 1/10 000), ei tiedossa (ei pystytä arvioimaan käytettävissä olevan tiedon perusteella).

Yleisyys	Yleinen ( $\geq 1/100$ , < 1/10)	Melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ , < 1/100)
Elinluokka		
Immuunijärjestelmä		Angioedeema*
Veri ja imukudos		Trombosytopenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hypertriglyseridemia*

Psykkiset häiriöt		Ahdistuneisuus*
Hermosto	Päänsärky, heitehuimaus (myös asento- ja heitehuimaus)	
Sydän		Sydämentykytys
Verisuonisto	Punoitus	Hypotensio*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Kipu nielussa ja kurkunpäässä*
Ruuansulatuselimestö		Vatsakipu Ummetus* Dyspepsia* Pahoinvointi* Kielen sairaudet*
Iho ja ihonalainen kudos		Punoitus* Ihottuma*
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu*
Munuaiset ja virtsatiet		Nokturia*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Ääreisturvotus	Voimattomuus Väsymys Kuumuuden tunne*
Tutkimukset		Suurentunut ALAT-arvo Suurentunut ASAT-arvo
<i>Huom.</i> : *vain yhdellä potilaalla		

Lisätietoja yksittäisistä komponenteista.

#### Pelkkä enalapriili

Enalapriilin on raportoitu aiheuttaneen mm. seuraavia haittavaikutuksia:

#### *Veri ja imukudos:*

Melko harvinaiset: anemia (myös aplastiset ja hemolyytiset muodot)

Harvinaiset: neutropenia, trombosytopenia, agranulosytoosi, luuytimen vajaatoiminta, pansytopenia, lymfadenopatia

#### *Immuunijärjestelmä:*

Yleiset: yliherkkyys, angioedeema: angioneuroottista edeemaa kasvoissa, raajoissa, huulissa, kielessä, äänihuulissa ja/tai kurkunpäässä on raportoitu (ks. kohta 4.4).

Harvinaiset: autoimmuunihäiriöt

#### *Aineenvaihdunta ja ravitsemus:*

Melko harvinaiset: hypoglykemia (ks. kohta 4.4), ruokahaluttomuus

#### *Psykkiset häiriöt:*

Yleiset: masennus

Melko harvinaiset: sekavuustila, uneliaisuus, unettomuus, hermostuneisuus

Harvinaiset: epätavalliset unet, inihäiriöt

#### *Hermosto:*

Hyvin yleiset: heitehuimaus

Yleiset: päänsärky

Melko harvinaiset: tuntoharhat

#### *Silmät:*

Hyvin yleiset: näön hämärtyminen

*Kuulo ja tasapainoelin:*

Melko harvinaiset: huimaus, tinnitus

*Sydän:*

Yleiset: sydäninfarkti, mahdollisesti liiallisen hypotension takia suuren riskin potilailla (ks. kohta 4.4), rytmihäiriöt, angina pectoris, takykardia

Melko harvinaiset: sydämentykytys

*Verisuonisto:*

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

Melko harvinaiset: punoitus, ortostaattinen hypotensio

Harvinaiset: Raynaud'n oireyhtymä

*Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:*

Hyvin yleiset: yskä

Yleiset: hengenahdistus

Melko harvinaiset: voimakas nuha, kipu nielussa ja kurkunpäässä ja dysfonia, bronkospasmi/astma

Harvinaiset: keuhkoinfiltraatio, nuha, allerginen alveoliitti/eosinofiilinen keuhkokuume

*Ruuan sulatuselimistö:*

Hyvin yleiset: pahoinvointi

Yleiset: ripuli, vatsakipu, makuhäiriöt

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

Harvinaiset: suutulehdus, aftainen suutulehdus, kielitulehdus

Hyvin harvinaiset: suoliston angioedeema

*Maksa ja sappi:*

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

*Iho ja ihonalainen kudokset:*

Yleiset: ihottuma

Melko harvinaiset: liikahikoilu, kutina, urtikaria, hiustenlähtö

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

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

*Luusto, lihakset ja sidekudos:*

Melko harvinaiset: lihaskouristukset

*Munuaiset ja virtsatiet:*

Melko harvinaiset: munuaisten toiminnan heikentyminen, munuaisten vajaatoiminta, proteinuria

Harvinaiset: vähävirtsaus

*Sukupuolielimet ja rinnat:*

Melko harvinaiset: erektiohäiriöt

Harvinaiset: gynekomastia

*Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:*

Hyvin yleiset: voimattomuus

Yleiset: väsymys, rintakipu

Melko harvinaiset: huonovointisuus

*Tutkimukset:*

Yleiset: veren kaliumpitoisuuden suureneminen, veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen

Melko harvinaiset: veren ureapitoisuuden suureneminen, veren natriumpitoisuuden pieneneminen

Harvinaiset: hemoglobiiniarvon pieneneminen, hematokriittiarvon pieneneminen, maksaentsyymiarvojen suureneminen, veren bilirubiiniarvojen suureneminen

*Pelkkä lerkanidipiini*

Haittavaikutuksia ilmeni noin 1,8 %:lla hoidetuista potilaista.

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

*Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*

Melko harvinaiset: ääreisturvotus

Harvinaiset: voimattomuus, väsymys

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 sydäninfarktitaapauksia saattaa esiintyä.

Lerkanidipiini ei näytä vaikuttavan verensokeriarvoihin tai seerumin rasva-arvoihin.

#### 4.9 Yliannostus

Tähän mennessä ei ole raportoitu yhtään Zanipress-valmisteen yliannostustapausta.

Yliannostuksen todennäköisimmät oireet ovat vaikea hypotensio, bradykardia, refleksitakykardia, sokki, sulkuhila (stupor), elektrolyyttihäiriöt ja munuaisten vajaatoiminta.

##### Yliannostuksen hoito:

Hoito kohdistuu pääasiassa lääkkeen poistamiseen elimistöstä ja vakaan kardiovaskulaarisen tilan palauttamiseen. Suun kautta tapahtuneen käytön jälkeen tarvitaan runsas mahahuuhtelu – mahdollisesti yhdessä suoliston huuhtelun kanssa.

##### Kokemuksia enalapriilin yliannostuksesta

Yliannostuksesta ihmisille on olemassa vain vähän tietoa.

##### Oireet:

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, elektrolyyttihäiriöt, munuaisten vajaatoiminta, hyperventilaatio, takykardia, sydämentykytys, bradykardia, heitehuimaus, ahdistuneisuus ja yskä. Tavanomaisiin terapeuttisten annosten jälkeisiin pitoisuuksiin verrattuna 100- ja 200-kertaisia seerumin enalapriilaattipitoisuuksia on raportoitu sen jälkeen kun enalapriilia on otettu 300 mg ja 440 mg.

##### Hoito:

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.

##### Kokemuksia lerkanidipiinin yliannostuksesta

##### Oireet:

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

Kliinisestä käytöstä on raportoitu kolme yliannostustapausta (150 mg, 280 mg ja 800 mg lerkanidipiiniä oli otettu itsemurhatarkoituksessa). Ensimmäiselle potilaalle tuli uneliaisuutta. Toiselle potilaalle tuli kardiogeeninen sokki ja vaikea sydämen hapenpuute sekä lievä munuaisten vajaatoiminta. Kolmannelle potilaalle tuli oksentelua ja hypotensiota. Kaikki potilaat toipuivat ilman seurauksia.

##### Hoito:

Yllä mainituista ensimmäistä tapausta hoidettiin mahahuuhtelulla, toista suurilla annoksilla katekoliamiineja, furosemidillä, digitaliksella ja parenteraalisilla plasmalaajentajilla ja kolmatta aktiivihieillä, laksatiiveilla ja laskimonsisäisellä dopamiinilla.

Jos potilaalla on vaikea hypotensio ja bradykardia ja hän on tajuton, sydämen ja verenkierron tukemisesta voi olla apua; tällöin bradykardiaa hoidetaan laskimonsisäisellä atropiinilla. Koska lerkaniidipiinin 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 kalsiuminestäjät: enalapriili ja lerkaniidipiini.

ATC-koodi: C09BB02

Zanipress 20 mg/10 mg on ACE:n estäjästä (enalapriili 20 mg) ja kalsiuminestäjästä muodostuva (lerkaniidipiini 10 mg) kiinteä yhdistelmävalmiste.

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

Enalapriilimaleaatti on enalapriilin maleaattisuola, kahden aminohapon, L-alaniinin ja L-proliinin, johdos. Angiotensiinikonvertaasi (ACE) on peptidyli dipeptidaasi, joka katalysoi angiotensiini I:n konversiota vasopressori angiotensiini II:ksi. Imeytymisen jälkeen enalapriili hydrolysoituu enalapriilaatiksi, joka estää angiotensiinikonvertaasia. ACE:n esto vähentää plasman angiotensiini II:a, minkä seurauksena plasman 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.

Hemodynamiikkatutkimukset essentiaalia verenpainetautiä sairastavilla potilailla osoittivat, että verenpaineen alenemiseen liittyy valtimoiden ääreisvastuksen väheneminen ja sydämen minuuttitulavuuden 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 kliinissä tutkimuksissa, joihin osallistui diabeetikkoja ja ei-diabeetikkoja, joilla oli munuaissairaus.

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu enalapriilin ja lerkanidipiinin yhteiskäytön aikana.

### Enalapriilin farmakokinetiikka

#### Imeytyminen

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

#### Jakautuminen

Imeytymisen jälkeen suun kautta otettu enalapriili hydrolysoituu nopeasti ja laajamittaisesti enalapriilaatiksi, joka on voimakas angiotensiinikonvertaasin estäjä. Enalapriilaatin huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 3–4 tuntia suun kautta otetun enalapriilimaleaattiannoksen jälkeen. Enalapriilaatin efektiivinen kumulatiivinen puoliintumisaika 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 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)-enantiomeerillä. Kahden enantiomeerin eliminaation puoliintumisajat ovat käytännössä samat. Kahden enantiomeerin interkonversiota ei ole havaittu ”in vivo”.

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

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

#### Jakautuminen

Jakautuminen plasmasta kudoksiin ja elimiin on nopeaa ja laajamittaista.

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

#### Biotransformaatio

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

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

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

#### Eliminaatio

Eliminaatio tapahtuu pääasiassa biotransformaation kautta.

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

#### Lineaarisuus/epälineaarisuus

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

#### Lisätietoja erityisväestöryhmistä

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Enalapriilin ja lerkanidipiinin yhdistelmä

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

Seuraavat tiedot ovat olemassa eri komponenteista, enalapriilista ja lerkanidipiinista.

#### Enalapriili

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

Lisääntymistoksisuustutkimusten perusteella enalapriililla ei ole vaikutusta hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn rotilla, eikä aine ole teratogeeninen. Tutkimuksessa, jossa naarasrotille annettiin lääkettä ennen parittelua ja raskauden aikana, rotanpoikasten kuolemat lisääntyivät imetyaikana. 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

Pitkäkestoisissa, rotilla ja koirilla tehdyissä tutkimuksissa havaitut vaikutukset johtuivat, suoraan tai epäsuorasti, suurten kalsiuminestäjäannosten 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 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

Povidoni

Natriumvetykarbonaatti

Magnesiumstearaatti

*Kalvopäällyste:*

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E 171)

Talkki

Makrogoli 6000

Kinoliinikeltainen (E 104)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

### **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/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 ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämättä jäänyt tuote ja jätteet tulee hävittää paikallisten ohjeiden mukaisesti.

7. **MYYNTELUVAN HALTIJA**  
Recordati Ireland Limited  
Raheens East  
Ringaskiddy Co.  
Cork  
Ireland
  
8. **MYYNTELUVAN NUMERO**  
24245
  
9. **MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**  
24.7.2008
  
10. **TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**  
12.09.2011