

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zanipress 10 mg / 10 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg enalaprilmaleat (tilsvarende 7,64 mg enalapril) og 10 mg lerkandipinhydroklorid (tilsvarende 9,44 mg lerkandipin).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 102,0 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Hvite, runde, bikonvekse tabletter på 8,5 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon hos pasienter hvor blodtrykket ikke er adekvat kontrollert med lerkandipin 10 mg alene.

Den faste kombinasjonen Zanipress 10 mg / 10 mg skal ikke brukes ved initiell behandling av hypertensjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Hos pasienter hvor blodtrykket ikke er adekvat kontrollert med 10 mg lerkandipin alene, kan enten dosen titreres opp til 20 mg lerkandipin som monoterapi eller byttes til den faste kombinasjonen Zanipress 10 mg / 10 mg.

Individuell dosetitrering med de enkelte komponentene anbefales. Direkte overgang fra monoterapi til behandling med fast kombinasjon kan vurderes i de tilfeller der det er klinisk passende.

Dosering

Anbefalt dosering er 1 tablett én gang daglig, minst 15 minutter før måltider.

Eldre

Dosen er avhengig av pasientens nyrefunksjon (se "Bruk ved nedsatt nyrefunksjon").

Nedsatt nyrefunksjon

Zanipress er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) og hos pasienter som gjennomgår hemodialyse (se pkt. 4.3 og 4.4). Særlig forsiktighet bør utvises når behandling igangsettes hos pasienter med mildt til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Zanipress er kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Særlig forsiktighet bør utvises når behandling igangsettes hos pasienter med mildt til moderat nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen relevant bruk av Zanipress hos den pediatriske populasjonen med indikasjonen hypertensjon.

Administrasjonsmåte

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet:

- Behandlingen skal helst gis om morgenen, minst 15 minutter før frokost.
- Dette legemidlet bør ikke gis sammen med grapefruktjuice (se pkt. 4.3 og 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor ACE-hemmere eller kalsiumblokkere av dihydropyridintypen eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Angioødem i forbindelse med behandling med ACE-hemmere.
- Arterisk eller idiopatisk angioødem.
- Andre eller tredje trimester i svangerskap (se pkt. 4.4. og 4.6).
- Obstruksjon av venstre ventrikkel
- Ubehandlet kongestiv hjertesvikt.
- Ustabil angina pectoris eller nylig (innen 1 måned) myokardinfarkt.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min), inkludert pasienter som gjennomgår dialyse.
- Samtidig administrasjon av:
 - sterke CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.5)
 - ciklosporin (se pkt. 4.5)
 - grapefrukt eller grapefruktjuice (se pkt. 4.5)
- Samtidig bruk med sakubitril/valsartan. Enalapril skal ikke initieres tidligere enn 36 timer etter den siste dosen med sakubitril/valsartan (se også pkt. 4.4. og 4.5).

Samtidig bruk av Zanipress og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Symptomatisk hypotensjon

Symptomatisk hypotensjon sees sjelden hos ukompliserte hypertensjonspasienter. Hos hypertensive pasienter som får enalapril er det mest sannsynlig at symptomatisk hypotensjon inntreffer hvis pasienten er volumdeplettert ved f.eks. behandling med diuretika, diett med saltrestriksjon, dialyse, diaré eller oppkast (se pkt. 4.5). Hos pasienter med hjertesvikt, med eller uten tilhørende nedsatt nyrefunksjon, er symptomatisk hypotensjon observert. Det er mest sannsynlig at dette inntreffer hos pasienter med en mer alvorlig grad av hjertesvikt, noe som reflekteres ved bruk av høye doser loopdiuretika, hyponatremi eller funksjonell nedsatt nyrefunksjon. Hos disse pasientene bør behandling igangsettes under medisinsk overvåking, og pasientene bør følges opp nøye ved dosejustering av enalapril og/eller diuretika. Lignende vurderinger kan være aktuelle for pasienter med iskemisk hjertesykdom eller cerebrovaskulær sykdom der et betydelig fall i blodtrykk kan føre til myokardinfarkt eller cerebrovaskulær skade.

Dersom hypotensjon inntreffer, bør pasienten plasseres i liggende posisjon og om nødvendig få intravenøs infusjon av fysiologisk/isotont saltvann. En forbigående hypotensiv respons er ikke kontraindiserende for videre dosering, som vanligvis kan gis uten problemer så snart blodtrykket er økt etter volumekspansjon.

Hos noen pasienter med hjertesvikt og som har normalt eller lavt blodtrykk, kan en ytterligere reduksjon i blodtrykket oppstå med enalapril. Denne effekten er forventet og vanligvis ikke grunn til å

avslutte behandlingen. Dersom hypotensjon blir symptomatisk kan en reduksjon av dosen og/eller seponering av diuretika og/eller enalapril være nødvendig.

"Sick-sinus" syndrom

Lerkanidipin skal administreres med forsiktighet til pasienter med sick-sinus syndrom (uten pacemaker).

Venstre ventrikkeldysfunksjon

Selv om hemodynamiske kontrollerte studier ikke avdekket nedsatt ventrikkelfunksjon bør det utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med venstre ventrikkeldysfunksjon.

Iskemisk hjertesykdom

Det antydes at noen korttidsvirkende dihydropyridiner kan være assosiert med økt kardiovaskulær risiko hos pasienter med iskemisk hjertesykdom. Selv om lerkanidipin er langtidsvirkende, må det utvises forsiktighet hos slike pasienter.

Enkelte dihydropyridiner kan i sjeldne tilfeller føre til prekordial smerte eller angina pectoris.

Pasienter med eksisterende angina pectoris kan i svært sjeldne tilfeller få angrep med økt frekvens, varighet eller alvorlighetsgrad. Isolerte tilfeller av myokardinfarkt kan observeres (se pkt. 4.8).

Nedsatt nyrefunksjon:

Spesiell forsiktighet bør utvises med enalapril ved igangsetting av behandling hos pasienter med mildt til moderat nedsatt nyrefunksjon. Rutinemessig overvåking av kalium og kreatinin i blodet ved enalaprilbehandling er en del av den vanlige medisinske oppfølgingen av disse pasientene.

Nyresvikt, assosiert med bruk av enalapril, er rapportert spesielt hos pasienter med alvorlig hjertesvikt og underliggende nyresykdom, inkludert nyrearteriestenose. Ved hurtig diagnostisering og riktig behandling vil nyresvikt under behandling med enalapril vanligvis være reversibel.

Hos noen hypertensive pasienter som ikke har en åpenbar eksisterende nyresykdom, vil kombinasjonen av enalapril og diuretika kunne føre til økning i blodurea og kreatinin. Dosereduksjon av enalapril og/eller seponering av behandling med diuretika kan være nødvendig. I slike tilfeller bør muligheten for underliggende nyrearteriestenose vurderes (se pkt. 4.4, "Renovaskulær hypertensjon").

Renovaskulær hypertensjon

Pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose i arterien til en enkeltfungerende nyre har spesiell risiko for å utvikle hypotensjon eller nyresvikt ved behandling med ACE-hemmere. Tap av nyrefunksjon kan oppstå med bare små forandringer av serumkreatinin. Hos disse pasientene bør behandling igangsettes under streng medisinsk overvåking med lave doser og forsiktig titrering og overvåking av nyrefunksjonen.

Nyretransplantasjon

Det er ingen erfaring med bruk av lerkanidipin eller enalapril til pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon. Behandling med Zanimpress anbefales derfor ikke til disse pasientene.

Leversvikt

Den antihypertensive effekten av lerkanidipin kan forsterkes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Et syndrom som starter med cholestatisk gulsott og utvikler seg til en fullstendig hepatisk nekrose, noen ganger med fatal utgang, er sjeldent observert ved behandling med ACE-hemmere. Mekanismen bak dette syndromet er ikke klarlagt. Pasienter som får gulsott eller markert økning i leverenzymnivåene ved behandling med ACE-hemmere må avslutte behandlingen med ACE-hemmere og bør få annen passende behandling.

Peritoneal dialyse

Lerkanidipin har vært assosiert med utvikling av uklar peritonealvæske hos pasienter som får peritoneal dialyse. Uklarheten skyldes økt triglyseridkonsentrasjon i peritonealvæsken. Selv om mekanismen er ukjent, virker uklarheten å løse seg opp raskt etter at lerkanidipin er seponert. Det er viktig å være klar over denne sammenhengen, da uklar peritonealvæske kan forveksles med infeksøs peritonitt med påfølgende unødvendig sykehusinnleggelse og empirisk antibiotikabehandling.

Nøytropeni/agranulocytose

Nøytropeni/agranulocytose, trombocytopeni og anemi er rapportert hos pasienter som får behandling med ACE-hemmere. Nøytropeni forekommer sjelden hos pasienter med normal nyrefunksjon og uten spesielle risikofaktorer. Enalapril bør brukes med ekstrem forsiktighet hos pasienter med kollagen vaskulær sykdom, hos de som får behandling med immunsuppressiva, allopurinol, prokainamid eller dersom flere risikofaktorer er tilstede, særlig hvis disse pasientene allerede har nedsatt nyrefunksjon. Alvorlige infeksjoner har forekommet hos noen av disse pasientene, og i noen få tilfeller responderte de ikke på intensiv antibiotikabehandling. Dersom enalapril brukes hos slike pasienter, anbefales regelmessig måling av leukocytter, og pasienten må instrueres i å rapportere ethvert tegn på infeksjon.

Hypersensitivitet/angionevrotisk ødem

Angionevrotisk ødem med hevelse i ansikt, ekstremiteter, lepper, tunge, glottis og/eller larynks er rapportert hos pasienter som får behandling med ACE-hemmere, inkludert enalapril. Dette kan forekomme når som helst i løpet av behandlingen. I slike tilfeller må behandlingen seponeres umiddelbart, og pasienten må overvåkes nøye for å sikre at symptomene er gått fullstendig over før utskrivning fra sykehuset. Selv i de tilfellene hvor det bare oppsto hevelse av tungen, uten pustevansker, kan det være nødvendig med forlenget observasjon siden behandling med antihistaminer og kortikosteroider ikke alltid er tilstrekkelig.

Det er rapportert dødsfall i svært sjeldne tilfeller på grunn av angioødem, forbundet med laryngealt ødem eller tungeødem. Når tunge, glottis eller larynks er involvert er det sannsynlig at pasientene vil oppleve luftveisobstruksjon, særlig de som har gjennomgått tidligere luftveiskirurgi.

Når tunge, glottis eller larynks er påvirket og sannsynligvis kan føre til luftveisobstruksjon, må passende behandling igangsettes umiddelbart, f.eks. subkutan administrering av adrenalin, fortynnet 1:1000 (0,3 ml til 0,5 ml) og/eller tiltak som sikrer pasienten frie luftveier.

En høyere forekomst av angioødem ved bruk av ACE-hemmere er rapportert hos mørkhudede pasienter, sammenlignet med ikke-mørkhudede pasienter.

Pasienter som tidligere har hatt angioødem som ikke har vært utløst av ACE-hemmere, kan ha høyere risiko for å utvikle angioødem hvis de får behandling med en ACE-hemmer (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk av ACE-hemmere og sakubitril/valsartan er kontraindisert på grunn av økt risiko for angioødem. Behandling med sakubitril/valsartan skal ikke initieres tidligere enn 36 timer etter den siste dosen med enalapril. Behandling med enalapril skal ikke initieres tidligere enn 36 timer etter den siste dosen med sakubitril/valsartan (se pkt. 4.3 og 4.5).

Samtidig bruk av ACE-hemmere og racekadotril, mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin kan føre til økt risiko for angioødem (f.eks. hevelse i luftveier og tunge, med eller uten respirasjonssvikt) (se pkt. 4.5). Ved oppstart av racekadotril, mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin hos pasienter som allerede tar en ACE-hemmer, bør det utvises forsiktighet.

Anafylaktiske reaksjoner ved desensibilisering med insektgifter

Sjeldne tilfeller av livstruende anafylaktiske reaksjoner har inntruffet ved desensibilisering mot insektgifter og samtidig bruk av ACE-hemmere. Disse reaksjonene kan unngås ved midlertidig seponering av behandlingen med ACE-hemmere før hver desensibilisering.

Anafylaktiske reaksjoner ved LDL-aferease

Sjeldne tilfeller av livstruende anafylaktiske reaksjoner har inntruffet ved LD-lipoprotein (LDL)-aferease med dekstransulfat og samtidig bruk av en ACE-hemmer. Disse reaksjonene kan unngås ved midlertidig seponering av behandlingen med ACE-hemmere før hver aferease.

Hypoglykemi

Diabetiske pasienter som behandles med orale antidiabetiske midler eller insulin, bør få beskjed om at de skal overvåke blodsukkeret nøye, særlig i den første måneden med kombinasjonsbehandling (se pkt. 4.5).

Hoste

Hoste er rapportert i forbindelse med bruk av ACE-hemmere. Hosten er typisk ikke-produktiv, vedvarende og avtar etter at behandling med ACE-hemmere er avsluttet. Hoste induisert av en ACE-hemmer bør også tas med i vurderingen ved en differensialdiagnose av hoste

Kirurgi/anestesi

Hos pasienter som gjennomgår store kirurgiske inngrep eller anestesi med midler som reduserer blodtrykket, hemmer enalapril dannelsen av angiotensin II, som ellers ville ha forekommet på grunn av en kompensert frigjøring av renin. Dersom hypotensjon utvikles på grunn av denne mekanismen, kan den korrigeres ved volumekspansjon.

Serumkalium

ACE-hemmere kan forårsake hyperkalemi fordi de hemmer frigjøringen av aldosteron. Effekten er som regel ikke signifikant hos pasienter med normal nyrefunksjon. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og/eller pasienter som bruker kaliumtilskudd (inkludert saltsubstitutter), kaliumsparende diuretika, trimetoprim eller ko-trimoksazol, også kjent som trimetoprim/sulfametoksazol og spesielt aldosteronantagonister eller angiotensinreseptorblokkere, kan hyperkalemi forekomme. Kaliumsparende diuretika og angiotensinreseptorblokkere skal brukes med forsiktighet hos pasienter som får ACE-hemmere, og serumkalium og nyrefunksjon skal overvåkes (se pkt. 4.5).

Litium

Kombinasjonen av litium og enalapril anbefales vanligvis ikke (se pkt. 4.5).

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

CYP3A4-indusere:

CYP3A4-indusere, slik som krampestillende midler (f.eks. fenytoin, karbamazepin) og rifampicin, kan redusere plasmanivået av lerkandipin og effekten av lerkandipin kan dermed bli lavere enn forventet (se pkt. 4.5).

Etniske forskjeller

Som for andre ACE-hemmere er enalapril tilsynelatende mindre effektiv når det gjelder å redusere blodtrykket hos mørkhudede pasienter enn hos ikke-mørkhudede pasienter, trolig fordi reninnivået i plasma ofte er lavere hos den mørkhudede hypertensive populasjonen.

Graviditet

Zanipress anbefales ikke ved graviditet.

Behandling med ACE-hemmere, som enalapril, bør ikke initieres under graviditet. Med mindre en opprettholdt behandling med ACE-hemmer vurderes som viktig, bør pasienter som planlegger å bli gravide bytte til alternativ antihypertensiv behandling som har en etablert sikkerhetsprofil som er forenlig med bruk ved graviditet. Når graviditet er fastslått, bør behandling med ACE-hemmere seponeres umiddelbart og alternativ behandling igangsettes hvis nødvendig (se pkt. 4.3 og pkt. 4.6).

Bruk av lerkandipin anbefales heller ikke ved graviditet eller til kvinner som planlegger å bli gravide (se pkt. 4.6).

Amming

Bruk av Zanipress anbefales ikke under amming (se pkt. 4.6).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av denne sammensetningen er ikke vist i kontrollerte studier med barn.

Alkohol

Alkohol bør unngås under behandling fordi alkohol kan forsterke effekten av vasodilaterende antihypertensiva (se pkt. 4.5).

Laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Den antihypertensive effekten av Zanipress kan forsterkes av andre blodtrykkssenkende legemidler slik som diuretika, betablokkere, alfablokkere og andre forbindelser.

I tillegg er følgende interaksjoner observert med ett eller flere av innholdsstoffene i kombinasjonspreparatet.

Enalaprilmaleat

Legemidler som øker risikoen for angioødem

Samtidig bruk av ACE-hemmere og sakubitril/valsartan er kontraindisert da dette øker risikoen for angioødem (se pkt. 4.3 og 4.4).

Samtidig bruk av ACE-hemmere og racekadotril, mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin kan føre til økt risiko for angioødem (se pkt. 4.4).

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd eller kaliumholdige salterstatninger

Selv om serumkalium som regel forblir innenfor de normale grensene, kan hyperkalemi forekomme hos visse pasienter som behandles med enalapril. Kaliumsparende diuretika (f.eks. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtilskudd eller kaliumholdige salterstatninger kan føre til signifikant økning av serumkalium. Det bør utvises forsiktighet når enalapril administreres sammen med andre midler som øker serumkalium, som f.eks. trimetoprim og kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), siden trimetoprim er kjent for å virke som et kaliumsparende diuretikum som amilorid. En kombinasjon av enalapril og ovennevnte legemidler er derfor ikke anbefalt. Dersom samtidig bruk er indikert, skal disse brukes med forsiktighet og serumkalium skal overvåkes hyppig.

Ciklosporin

Hyperkalemi kan forekomme ved samtidig bruk av ACE-hemmere og ciklosporin. Overvåking av serumkalium anbefales.

Heparin

Hyperkalemi kan forekomme ved samtidig bruk av ACE-hemmere og heparin. Overvåking av serumkalium anbefales.

Diuretika (tiazider eller loopdiuretika)

Tidligere behandling med høydosediuuretika kan føre til volumdepleksjon og risiko for hypotensjon ved igangsetting av enalaprilbehandling (se pkt. 4.4). Den hypotensive effekten kan reduseres ved seponering av diuretika, ved å korrigere volumdepleksjon eller ved å gi salt, eller ved igangsetting av behandling med en lav dose enalapril.

Andre antihypertensive midler

Samtidig bruk av disse midlene kan øke den hypotensive effekten av enalapril. Samtidig bruk med nitroglyserin og andre nitrater eller andre vasodilatorer kan ytterligere redusere blodtrykket.

Litium

Reversibel økning i serumlitiumnivåer og toksiske effekter er rapportert ved samtidig administrering av litium og ACE-hemmere. Samtidig bruk av tiaziddiuretika kan øke serumlitiumnivåene og dermed øke risikoen for litiumforgiftning med ACE-hemmere. Samtidig bruk av enalapril og litium er ikke anbefalt, men hvis kombinasjonen er nødvendig må serumlitiumnivåene overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Trisykliske antidepressiva/nevroleptika/anestetika/narkotika

Samtidig bruk av visse anestetika, trisykliske antidepressiva og nevroleptika med ACE-hemmere kan føre til en ytterligere reduksjon i blodtrykket (se pkt. 4.4).

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert selektive cyklooksigenase-2-(COX-2) hemmere

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert selektive cyklooksigenase-2-(COX-2) hemmere kan redusere effekten av diuretika og andre antihypertensive legemidler. Derfor kan den antihypertensive effekten av angiotensin II-reseptorantagonister bli forsterket av NSAIDs, inkludert selektive COX-2-hemmere.

Samtidig administrasjon av NSAIDs (inkludert COX-2-hemmere) og angiotensin II-reseptorantagonister eller ACE-hemmere vil gi en tilleggseffekt på økningen av serumkalium, og dette kan føre til en svekkelse av nyrefunksjonen. Disse effektene er vanligvis reversible. Akutt nyresvikt kan opptre i sjeldne tilfeller, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, (slik som eldre eller pasienter som er volumdepleterte, inkludert de som står på diuretikabehandling). Derfor skal kombinasjonen administreres med forsiktighet til pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasientene skal være tilstrekkelig hydrerte, og det skal tas med i vurderingen om nyrefunksjonen skal overvåkes etter igangsetting av kombinasjonsbehandling og deretter periodisk.

Gull

Nitritoide reaksjoner (symptomer slik som ansiktsrødme, kvalme, oppkast og hypotensjon) er sjeldent rapportert hos pasienter som får samtidig behandling med injiserbart gull (natriumaurotiomalat) og ACE-hemmer, inkludert enalapril.

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan redusere den antihypertensive effekten av ACE-hemmere.

Antidiabetika

Epidemiologiske studier antyder at samtidig bruk av ACE-hemmer og antidiabetika (insulin, orale antidiabetika) kan føre til økt blodsukkerreduserende effekt og risiko for hypoglykemi. Det er mer sannsynlig at dette fenomenet inntreffer i løpet av de første ukene av kombinasjonsbehandlingen, samt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 4.8).

Alkohol

Alkohol øker den hypotensive effekten ACE-hemmere.

Acetylsalisylsyre, trombolytika og β -blokkere

Enalapril kan uten problemer administreres samtidig med acetylsalisylsyre (i doser som er passende ved kardiovaskulær profylakse), trombolytika og β -blokkere.

Lerkanidipin

Kontraindikasjoner ved samtidig bruk

CYP3A4-hemmere:

Lerkanidipin metaboliseres som kjent av CYP3A4-enzymet og derfor kan samtidig administrering av CYP3A4-hemmere påvirke metabolismen og elimineringen av lerkanidipin. En interaksjonsstudie med ketokonazol, en sterk hemmer av CYP3A4, viste en betydelig økning i plasmanivåene av lerkanidipin (en 15-ganger økning i arealet under kurven, AUC, og en 8 ganger økning i C_{max} av den eutomere S-lerkanidipin).

Samtidig bruk av lerkanidipin og sterke hemmere av CYP3A4 (f.eks. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, erytromycin, troleandomycin, klaritromycin) bør unngås (se pkt. 4.3).

Ciklosporin

Økte plasmanivåer av både lerkanidipin og ciklosporin er observert etter samtidig administrering. En studie hos friske, unge frivillige har vist at når ciklosporin ble tatt 3 timer etter inntak av lerkanidipin, var det ingen endringer i plasmanivåene av lerkanidipin, mens AUC for ciklosporin økte med 27 %.

Samtidig administrering av lerkanidipin og ciklosporin har ført til 3-ganger økning i plasmalerkanidipinnivåene og en 21 % økning i AUC for ciklosporin.

Ciklosporin og lerkanidipin skal ikke administreres samtidig (se pkt. 4.3).

Grapefrukt eller grapefruktjuice

Som for andre dihydropyridiner, kan metabolismen av lerkanidipin hemmes ved inntak av grapefrukt eller grapefruktjuice, noe som fører til økt systemisk tilgjengelighet og økt hypotensiv effekt.

Lerkanidipin skal ikke tas sammen med grapefrukt grapefruktjuice (se pkt 4.3).

Samtidig bruk er ikke anbefalt

Indusere av CYP3A4

Samtidig administrasjon av lerkanidipin og CYP3A4-indusere som antikonvulsiva (f.eks. fenytoin, fenobarbital, karbamazepin) og rifampicin skal foretas med forsiktighet siden den antihypertensive effekten kan bli redusert, og blodtrykket bør overvåkes hyppigere enn normalt (se pkt. 4.4).

Alkohol

Alkohol bør unngås under behandling fordi alkohol kan forsterke effekten av vasodilaterende antihypertensiva (se pkt. 4.4).

Forholdsregler inkludert dosejusteringer

Substrater for CYP3A4

Forsiktighet bør utvises når lerkanidipin forskrives sammen med andre substrater for CYP3A4, slik som terfenadin, astemizol, klasse III antiarytmika, f.eks. amiodaron, kinidin, sotalol.

Midazolam

Ved samtidig peroral administrasjon av 20 mg sammen med midazolam hos eldre frivillige, økte absorpsjonen av lerkanidipin (med omtrent 40 %) og absorpsjonsraten ble redusert (t_{max} ble forsinket fra 1,75 til 3 timer). Det var ingen endringer i midazolamnivåene.

Metoprolol

Ved samtidig administrasjon av lerkanidipin og metoprolol, en betablokker som hovedsakelig elimineres via leveren, var biotilgjengeligheten av metoprolol uendret, mens biotilgjengeligheten av lerkanidipin ble redusert med 50 %. Denne effekten kan skyldes nedsatt blodgjennomstrømning i leveren forårsaket av betablokkere og kan derfor opptre ved bruk av andre preparater i samme legemiddelgruppe. Lerkanidipin kan derfor trygt administreres samtidig med blokkere av beta-adrenerge reseptorer, men det kan være nødvendig å justere dosen.

Digoksin

Ved samtidig administrering av 20 mg lerkandipin til pasienter som ble kronisk behandlet med β -metyldigoksin ble det ikke observert noen farmakokinetisk interaksjon. Det ble imidlertid observert en gjennomsnittlig økning i digoksin $C_{\max}$ på 33 %, mens AUC og renal clearance ikke var signifikant modifisert. Pasienter som får samtidig behandling med digoksin bør følges nøye med hensyn på kliniske tegn på digoksintoksisitet.

Samtidig bruk med andre legemidler

Fluoksetin

En interaksjonsstudie med fluoksetin (en hemmer av CYP2D6 og CYP3A4) utført med friske frivillige i alderen 65 ± 7 år (gjennomsnitt $\pm$ s.d.) viste ingen klinisk relevant endring i farmakokinetikken til lerkandipin.

Cimetidin

Samtidig administrering av 800 mg cimetidin daglig gir ikke signifikante endringer i plasmanivåene av lerkandipin, men ved høyere doser må det utvises forsiktighet siden biotilgjengeligheten og den hypotensive effekten av lerkandipin kan være økt.

Simvastatin

Når en dose med 20 mg lerkandipin ble administrert samtidig med 40 mg simvastatin gjentatte ganger, var det ingen signifikante endringer i AUC for lerkandipin, mens AUC for simvastatin økte med 56 % og simvastatins aktive metabolitts AUC (betahydrokysyre) økte med 28 %. Det er ikke sannsynlig at disse endringene er klinisk relevante. Det er ikke forventet noen interaksjoner når lerkandipin administreres om morgenen og simvastatin om kvelden, som indisert for et slikt legemiddel.

Warfarin

Samtidig administrering av 20 mg lerkandipin til fastende, friske frivillige endret ikke warfarins farmakokinetikk.

Diuretika og ACE-hemmere

Lerkandipin har blitt trygt administrert sammen med diuretika og ACE-hemmere

Andre legemidler som påvirker blodtrykket

Som for alle antihypertensiva kan det observeres en økt hypotensiv effekt når lerkandipin administreres sammen med andre legemidler som påvirker blodtrykket, som f.eks. alfablokkere til behandling av urinveissymptomer, trisykliske antidepressiva, nevroleptika. På den andre siden kan det observeres en redusert hypotensiv effekt ved samtidig bruk med kortikosteroider.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier er bare utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Enalapril

Bruk av ACE-hemmere (enalapril) anbefales ikke i første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4).

Bruk av ACE-hemmere (enalapril) er kontraindisert i andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.3 og pkt. 4.4).

Epidemiologiske funn angående risiko for teratogenisitet etter eksponering for ACE-hemmere i løpet av første trimester er ikke konkluderende, men det kan ikke utelukkes at risikoen er noe økt. Med mindre en opprettholdt behandling med ACE-hemmer vurderes som viktig, bør pasienter som planlegger å bli gravide bytte til alternativ antihypertensiv behandling som har en etablert sikkerhetsprofil som er forenlig med bruk ved graviditet. Når graviditet er diagnostisert, bør behandling med ACE-hemmere seponeres umiddelbart, og hvis nødvendig bør alternativ behandling igangsettes.

ACE-hemmere kan ved bruk i andre og tredje trimester forårsake human føtotoksisitet (reduert nyrefunksjon, oligohydramniose, kranieformasjoner) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon, hyperkalemi) (se pkt. 5.3). Maternal oligohydramniose, som antagelig skyldes redusert nyrefunksjon hos fosteret, har forekommet og kan medføre kontraktur av lemmer, kranieformasjoner og hypoplastisk lungeutvikling. Hvis eksponering for ACE-hemmere har inntruffet fra andre trimester i svangerskapet, anbefales ultralydundersøkelse av nyrefunksjon og kraniet. Spedbarn med mødre som har brukt ACE-hemmere bør overvåkes nøye med hensyn på hypotensjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Lerkanidipin

Det er ingen data på bruk av lerkanidipin hos gravide kvinner. Studier på dyr har ikke vist teratogene effekter (se pkt. 5.3), men dette er observert med andre dihydropyridinforbindelser.

Lerkanidipin er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon (se pkt. 4.4).

Enalapril og lerkanidipin i kombinasjon

Det er ingen eller begrenset med data om bruken av enalaprilmaleat/lerkanidipinhydroklorid hos gravide kvinner. Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Zanipress bør ikke brukes i andre og tredje trimester av svangerskapet. Det anbefales ikke i første trimester av graviditeten og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Enalapril

Begrensede farmakokinetiske data viser svært lave konsentrasjoner i brystmelk (se pkt. 5.2). Selv om disse konsentrasjonene synes å være klinisk irrelevante, er bruken av enalapril under amming ikke anbefalt ved for tidlig fødte barn og i de første ukene etter fødselen på grunn av en mulig risiko for kardiovaskulære effekter og effekter på nyrene, og fordi det ikke er tilstrekkelig klinisk erfaring. Når det gjelder et eldre barn kan bruk av enalapril hos den ammende moren vurderes dersom behandlingen er nødvendig for mor og barnet observeres mht. bivirkninger.

Lerkanidipin

Det er ikke kjent om lerkanidipin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Lerkanidipin skal ikke brukes ved amming.

Enalapril og lerkanidipin i kombinasjon

Zanipress bør derfor ikke brukes under amming.

Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske data med lerkanidipin. Reversible biokjemiske forandringer i hodet til spermatozoa som kan hemme befruktningen er rapportert hos noen pasienter som er behandlet med kanalblokkere. I tilfeller hvor gjentatt in vitro fertilisering ikke lykkes og der man ikke finner annen forklaring, bør muligheten for at årsaken er kalsiumblokkere vurderes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zanipress har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Forsiktighet bør imidlertid utvises fordi svimmelhet, asteni, fatigue og sjeldne tilfeller av somnolens kan forekomme (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen:

Sikkerheten ved Zanipress er blitt undersøkt i fem dobbeltblinde, kontrollerte kliniske studier og i to åpne langtids forlengelsesfaser. I alt har 1141 pasienter fått Zanipress i doser på 10 mg / 10 mg, 20 mg / 10 mg og 20 mg / 20 mg. Bivirkningene ved bruk av kombinasjonspreparatet er lik de som er

observert ved bruk av virkestoffene gitt hver for seg. De hyppigst rapporterte bivirkningene ved behandling med Zanipress var hoste (4,03 %), svimmelhet (1,67 %) og hodepine (1,67 %)

Tabulert liste over bivirkninger

I tabellen nedenfor er bivirkningene som er rapportert i kliniske studier med Zanipress 10 mg / 10 mg, 20 mg / 10 mg og 20 mg / 20 mg og som har en rimelig årsakssammenheng med Zanipress listet opp etter MedDRA organsystemklasse og frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)> ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Mindre vanlige:	Trombocytopeni
Sjeldne:	Redusert hemoglobin
Forstyrrelser i immunsystemet	
Sjeldne:	Hypersensitivitet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Mindre vanlige:	Hyperkalemi
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige:	Angst
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige:	Svimmelhet, hodepine
Mindre vanlige:	Postural svimmelhet
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige:	Vertigo
Sjeldne:	Tinnitus
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige:	Takykardi, palpitasjon
Karsykdommer	
Mindre vanlige:	Flushing, hypotensjon
Sjeldne:	Sirkulatorisk kollaps
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige:	Hoste
Sjeldne:	Tørr hals, orofaryngeal smerte
Gastrointestinale sykdommer	
Mindre vanlige:	Abdominal smerte, forstoppelse, kvalme
Sjeldne:	Dyspepsi, leppeødem, tungelidelse, diare, munntørrehet, gingivitt
Sykdommer i lever- og galleveier	
Mindre vanlige:	Økt ALAT og ASAT
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige:	Erytem
Sjeldne:	Angioødem, hovent ansikt, dermatitt, utslett, urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Mindre vanlige:	Artralgi
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige:	Pollakiuri
Sjeldne:	Nokturi, polyuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Sjeldne:	Eretil dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige:	Asteni, tretthet, varmfølelse, perifert ødem

Bivirkninger som forekommer hos én pasient er rapportert under frekvensklassen sjeldne.

Ytterligere opplysninger om de enkelte virkestoffene

Bivirkninger som er rapportert med ett av innholdsstoffene (enalapril eller lerkandipin) kan være en mulig bivirkning med Zanipress også, selv om den ikke er observert i kliniske studier eller i perioden etter markedsføring

Enalapril alene

Rapporterte bivirkninger for enalapril omfatter:

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

Mindre vanlige: anemi (inkludert aplastiske og hemolytiske former)

Sjeldne: nøytropeni, redusert hemoglobin, redusert hematokrit, trombocytopeni, agranulocytose, beinmargssvikt, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmune sykdommer

Endokrine sykdommer:

Ikke kjent: syndrom med feilaktig utskillelse av antidiuretisk hormon (SIADH)

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:

Mindre vanlige: hypoglykemi (se pkt. 4.4)

Psykiatriske lidelser:

Vanlige: depresjon

Mindre vanlige: forvirring, nervøsitet, insomni

Sjeldne: unormale drømmer, søvnforstyrrelser

Nevrologiske sykdommer:

Svært vanlige: svimmelhet

Vanlige: hodepine, synkope, dysgeusi

Mindre vanlige: somnolens, parestesi, vertigo

Øyesykdommer:

Svært vanlige: tåkesyn

Sykdommer i øre og labyrint:

Mindre vanlige: tinnitus

Hjertesykdommer:

Vanlige: brystmerter, rytmeforstyrrelser, angina pectoris, takykardi

Mindre vanlige: palpitasjoner, myokardinfarkt eller cerebrovaskulær skade*, trolig som en følge av altfor lavt blodtrykk hos høyrisikopasienter (se pkt. 4.4)

* Insidensratene var sammenlignbare med de i placebogruppen og aktive kontrollgrupper i de kliniske studiene

Karsykdommer:

Vanlige: hypotensjon (også ortostatisk hypotensjon)

Mindre vanlige: flushing, ortostatisk hypotensjon

Sjeldne: Raynauds fenomen

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:

Svært vanlige: hoste

Vanlige: dyspné

Mindre vanlige: rhinoré, sår hals og heshet, bronkospasme/astma

Sjeldne: lungeinfiltrater, rhinitt, allergisk alveolitt / eosinofil pneumoni

Gastrointestinale sykdommer:

Svært vanlige: kvalme

Vanlige: diaré, abdominale smerter

Mindre vanlige: ileus, pankreatitt, oppkast, dyspepsi, konstipasjon, ubehag i magen, munntørhet, peptisk sår

Sjeldne: stomatitt / aftøse ulcerasjoner, glossitt

Svært sjeldne: intestinalt angioødem

Sykdommer i lever og galleveier:

Sjeldne: leversvikt, hepatitt – enten hepatisk cholestatisk eller hepatisk nekrose, cholestase (inkludert gulsott)

Hud- og underhudssykdommer:

Vanlige: utslett, hypersensitivitet / angionevrotisk ødem, angionevrotisk ødem i ansikt, ekstremiteter, lepper, tunge, glottis og/eller larynks er rapportert (se pkt. 4.4)

Mindre vanlige: diaforese, pruritus, urtikaria, alopeci

Sjeldne: erytema multiforme, Stevens-Johnson-syndrom, eksfoliativ dermatitt, toksisk epidermal nekrolyse, pemfigus, erythroderma

Et komplekst syndrom er rapportert og inkluderer noen av eller alle de følgende symptomene: feber, serositt, vaskulitt, myalgi/myositt, artralgi/artritt, positiv test på antinukleære antistoffer (ANA), forhøyet senkning (SR), eosinifili og leukocytose. Hudutslett, fotosensitivitet eller andre dermatologiske manifestasjoner kan forekomme

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:

Mindre vanlige: muskelspasmer

Sykdommer i nyre og urinveier:

Mindre vanlige: nedsatt nyrefunksjon, nyresvikt, proteinuri

Sjeldne: oliguri

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:

Mindre vanlige: impotens

Sjeldne: gynekomasti

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Svært vanlige: asteni

Vanlige: fatigue

Mindre vanlige: sykdomsfølelse, feber

Undersøkelser:

Vanlige: økt nivå av kalium i blodet, økt nivå av kreatinin i blodet

Mindre vanlige: økt nivå av urea i blodet, hyponatremi

Sjeldne: økt nivå av leverenzymmer i blodet, økt nivå av bilirubin i blodet

Lerkanidipin alene

Bivirkningene som ble hyppigst rapportert i kliniske studier og i perioden etter markedsføring er perifert ødem, hodepine, flushing, takykardi og palpitasjoner

Forstyrrelser i immunsystemet:

Sjeldne: hypersensitivitet

Nevrologiske sykdommer:

Vanlige: hodepine

Mindre vanlige: svimmelhet

Sjeldne: somnolens, synkope

Hjertesykdommer:

Vanlige: takykardi, palpitasjoner

Sjeldne: angina pectoris

Karsykdommer:

Vanlige: flushing

Mindre vanlige: hypotensjon

Gastrointestinale sykdommer:

Mindre vanlige: kvalme, dyspepsi, smerter i øvre abdomen

Sjeldne: oppkast, diaré

Ikke kjent: gingival hypertrofi¹, uklar peritonealvæske

Sykdommer i lever og galleveier:

Ikke kjent: økning i serumtransaminaser¹

Hud- og underhudssykdommer:

Mindre vanlige: utslett, pruritus

Sjeldne: urtikaria

Ikke kjent: angioødem¹

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:

Mindre vanlige: myalgi

Sykdommer i nyre og urinveier:

Mindre vanlige: polyuri

Sjeldne: pollakiuri

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Vanlige: perifert ødem

Mindre vanlige: asteni, fatigue

Sjeldne: brystmerter

¹Rapporterte bivirkninger fra hele verden etter markedsføring

Noen dihydropyridiner kan sjeldent føre til prekordial smerte eller angina pectoris. Pasienter med eksisterende angina pectoris kan i svært sjeldne tilfeller få attakker med økt frekvens, varighet eller alvorlighetsgrad. Isolerte tilfeller av myokardinfarkt kan observeres.

Lerkanidipin synes ikke negativt å påvirke blodsukkernivået eller serumlipidnivåene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

I erfaringer etter markedsføring er det rapportert noen tilfeller av tilsiktet overdosering som krevde sykehusinnleggelse med inntak av enalapril/lerkanidipin i doser fra 100 mg opp til 1000 mg av hvert virkestoff. De rapporterte symptomene (reduisert systolisk blodtrykk, bradykardi, rastløshet, somnolens, smerter i siden) kan også skyldes samtidig administrasjon av høye doser av andre legemidler (f.eks. betablokkere).

Symptomer på overdosering av enalapril og lerkanidipin alene:

De mest fremtredende trekk rapportert ved overdosering hittil er markert hypotensjon (med start ca. 6 timer etter inntak av tablettene), samtidig med blokkade av renin-angiotensin-systemet, og stupor. Symptomer assosiert med overdosering av ACE-hemmere kan omfatte sirkulasjonsjokk, elektrolyttforstyrrelser, nyresvikt, hyperventilering, takykardi, palpitasjoner, bradykardi, svimmelhet,

angst og hoste. Etter inntak av henholdsvis 300 mg og 440 mg er det rapportert enalaprilatnivåer i serum på 100-200 ganger høyere enn vanligvis sett ved terapeutiske doser.

Som for andre dihydropyridiner kan overdosering med lerkandipin forårsake kraftig perifer vasodilatasjon med markert hypotensjon og reflekstakykardi. Svært høye doser kan imidlertid gi redusert perifer selektivitet, noe som fører til bradykardi og en negativ inotropisk effekt. De vanligste bivirkningene assosiert med tilfeller av overdosering har vært hypotensjon, svimmelhet, hodepine og palpitasjoner

Behandling av overdosering av enalapril og lerkandipin alene:

Anbefalt behandling ved overdosering er intravenøs infusjon av saltoppløsning. Dersom hypotensjon inntreffer, skal pasienten plasseres i sjokkposisjon. Hvis tilgjengelig, kan infusjon av angiotensin II og/eller intravenøse katekolaminer også vurderes. Ved nylig inntak bør tiltak for å fjerne enalaprilmaleat igangsettes (f.eks. brekninger, mageskylling, administrering av absorpsjonsmidler eller natriumsulfat). Enalapril kan fjernes fra sirkulasjonen ved hemodialyse (se pkt. 4.4).

Pacemakerbehandling er indisert ved behandlingsresistent bradykardi. Vitale tegn, serumelektrolytter og kreatininkonsentrasjoner bør overvåkes kontinuerlig.

Med lerkandipin krever alvorlig hypotensjon aktiv kardiovaskulær støttebehandling, inkludert hyppig overvåking av hjerte- og lungefunksjon, hevede ekstremiteter og kontroll med sirkulerende væskevolum og urinpassasje. På grunn av forlenget farmakologisk effekt av lerkandipin er det viktig at kardiovaskulær status overvåkes i minst 24 timer. Siden legemidlet har høy proteinbinding, er det svært usannsynlig at dialyse vil ha noen effekt. Pasienter med moderat til alvorlig intoksikasjon skal overvåkes på sykehus.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: ACE-hemmere og kalsiumblokkere: enalapril og lerkandipin

ATC-kode: C09BB02

Zanipress er en fast kombinasjon av en ACE-hemmer (enalapril) og en kalsiumkanalblokker (lerkandipin), to antihypertensive forbindelser med komplementær virkningsmekanisme til kontroll av blodtrykket hos pasienter med essensiell hypertensjon.

Enalapril

Enalaprilmaleat er et maleatsalt av enalapril, et derivat av de to aminosyrene L-alanin og L-prolin. Angiotensinkonvertase (ACE) er et peptidyl-dipeptidase som katalyserer omdannelsen av angiotensin I til vasopressoren angiotensin II. Etter absorpsjon hydrolyseres enalapril til enalaprilat, som hemmer ACE. Hemming av ACE fører til nedsatt nivå av angiotensin II i plasma, som igjen fører til økt reninaktivitet i plasma (på grunn av at den negative feedbacken til reninfrigjøringen fjernes) og redusert sekresjon av aldosteron.

ACE er identisk med kininase II. Enalapril kan derfor også hemme nedbrytningen av bradykinin, et potent vasopressor. Den kliniske betydningen av denne mekanismen ved terapeutisk effekt av enalapril er fremdeles uklar.

Selv om enaprilts blodtrykksreducerende effekt primært er knyttet til hemming av renin-angiotensin-aldosteron-systemet, har enalapril antihypertensiv effekt også hos pasienter med lave reninnivåer.

Administrasjon av enalapril til hypertensive pasienter reduserer blodtrykket både i liggende og stående stilling, uten signifikant økning i hjerterytmen.

Symptomatisk postural hypotensjon er sjeldent. Hos noen pasienter kan det ta noen uker før optimal kontroll av blodtrykket er oppnådd. Rask seponering av enalapril er ikke forbundet med rask økning av blodtrykket.

Effektiv hemming av ACE-aktivitet inntreffer vanligvis 2-4 timer etter oral administrering av en enkelt dose enalapril. Den antihypertensive effekten inntraff vanligvis etter 1 time med maksimal blodtrykksreduksjon 4-6 timer etter administrasjon. Varigheten av effekten er doserelatert, men ved anbefalte doser er det vist at antihypertensiv og hemodynamisk effekt varer i minst 24 timer.

Hemodynamiske studier hos pasienter med essensiell hypertensjon viste at blodtrykksreduksjonen var forbundet med nedsatt perifer motstand i arteriene og økning i minuttvolum og liten eller ingen forandring av hjerterytmen. Etter administrasjon av enalapril øker blodgjennomstrømmingen i nyrene mens den glomerulære filtrasjonshastigheten forblir uendret. Det er ingen tegn på natrium- eller væskeretensjon. Hos pasienter med lav glomerulær filtrasjonshastighet før behandling økte imidlertid vanligvis denne hastigheten.

I korttidsstudier hos diabetikere og ikke-diabetikere med nyresykdom er det sett redusert albuminuri samt nedsatt utskillelse av IgG og totalprotein i urin, etter inntak av enalapril.

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

Lerkanidipin

Lerkanidipin er en kalsiumantagonist i dihydropyridingruppen og hemmer den transmembrane innstrømmingen av kalsium i hjertemusklatur og glatt muskulatur. Mekanismen til denne antihypertensive effekten er basert på en direkte relakserende effekt på vaskulær glatt muskulatur, som fører til redusert total perifer motstand. Til tross for sin farmakologiske korte halveringstid i plasma har lerkanidipin en høy membranfordelingskoeffisient, dessuten har lerkanidipin forlenget antihypertensiv effekt, og på grunn av høy vaskulær selektivitet har lerkanidipin ikke negativ inotropisk effekt.

Siden vasodilatasjon forårsaket av lerkanidipin skjer gradvis, har akutt hypotensjon med refleksstakykardi kun blitt observert ved sjeldne tilfeller hos hypertensive pasienter.

Som for andre asymmetriske 1,4-dihydropyridiner, skyldes den antihypertensive effekten av lerkandipin hovedsakelig dets (S)-enantiomer.

Enalapril/Lerkandipin

Kombinasjonene av disse stoffene har en additiv antihypertensiv effekt og reduserer blodtrykket i høyere grad enn hvert innholdsstoff alene.

- Zanipress 10 mg / 10 mg
I en pivotal fase III, dobbeltblind, klinisk oppfølgingsstudie gjennomført med 342 ikke-respondere på lerkandipin 10 mg (definert som SDBP 95-114 og SSBP 140-189 mmHg) var reduksjon i trough SSBP 5,4 mmHg større med kombinasjonen enalapril 10 mg / lerkandipin 10 mg enn med lerkandipin 10 mg alene etter 12 uker med dobbeltblind behandling (-7,7 mmHg vs. -2,3 mmHg, $p < 0,001$). Reduksjonen i trough SDBP var også 2,8 mmHg større ved kombinasjonsbehandling, sammenlignet med monoterapi (-7,1 mmHg vs. -4.3 mmHg, $p < 0,001$). Responsratene var signifikant høyere ved kombinasjonsbehandling enn monoterapi: 41 % vs. 24 % ($p < 0,001$) for SSBP og 35 % vs. 24 % ($p = 0,032$) for SDBP. En signifikant høyere prosentandel av pasientene på kombinasjonsbehandling opplevde normalisering av SSBP (39 % vs. 22 %, $p < 0,001$) og av SDBP (29 % vs. 19 %, $p = 0,023$), sammenlignet med pasienter som fikk monoterapi. I den åpne, langtids oppfølgingsfasen av denne studien var det tillatt med titrering av kombinasjonen enalapril 20 mg/lerkandipin 10 mg hvis BP forble $> 140/90$ mmHg: titrering ble foretatt hos 133/221 pasienter, og SDBP ble normalisert i 1/3 av disse tilfellene.
- Zanipress 20 mg / 10 mg
I en pivotal fase III, dobbeltblind, klinisk oppfølgingsstudie gjennomført med 327 ikke-respondere med enalapril 20 mg (definert som SDBP 95-114 og SSBP 140-189 mmHg) var reduksjon i trough SSBP signifikant større med kombinasjonen enalapril 20 mg / lerkandipin 10 mg enn med monoterapi (-9,8 mmHg vs. -6,7 mmHg, $p = 0,013$). Reduksjonen i trough SDBP var også signifikant større ved kombinasjonsbehandling sammenlignet med monoterapi (-9,2 mmHg vs. -7,5 mmHg, $p = 0,015$). Responsratene var ikke signifikant høyere ved kombinasjonsbehandling enn monoterapi: (53 % vs. 43 %, $p = 0,076$ for SDBP og 41 % vs. 33 % $p = 0,116$ for SSBP). Prosentandel av pasienter som fikk kombinasjonsbehandling som fikk normalisert SDBP (48 % vs. 37 %, $p = 0,055$) og SSBP (33 % vs. 28 %, $p = 0,325$) var ikke signifikant sammenlignet med pasienter som fikk monoterapi.
- Zanipress 20 mg / 20mg
I en placebo- og aktivkontrollert randomisert dobbeltblind studie med et faktorielt design, utført med 1039 pasienter med moderat hypertensjon (definert som kontor-SDBP 100-109 mmHg, SSBP < 180 mmHg og hjemme-DBP ≤ 85 mmHg), hadde pasientene på enalapril 20 mg/lerkandipin 20 mg signifikant større reduksjoner i kontor- og hjemme-SDBP og SSBP, sammenlignet med placebo ($P < 0,001$). Klinisk relevante forskjeller i endringer fra baseline i kontor-SDBP trough ble observert mellom kombinasjonsbehandling 20 mg / 20 mg (-15,2 mmHg, $n = 113$) sammenlignet med enalapril 20 mg (-11,3 mmHg, $P = 0,004$, $n = 113$) og lerkandipin 20 mg alene (-13,0 mmHg, $P = 0,092$, $n = 113$). Likeledes ble klinisk relevante forskjeller i endringer fra baseline i kontor-SSBP trough observert mellom kombinasjonsbehandling 20 mg/20 mg (-19,2 mmHg) sammenlignet med lerkandipin 20 mg (-13,0 mmHg, $P = 0,002$) og enalapril 20 mg alene (-15.3 mmHg, $P = 0,055$). Det ble også observert klinisk relevante forskjeller i hjemme-SBP og DBP. Det ble observert en signifikant økning i responsraten for SDBP (75 %) og SSBP (71 %) med kombinasjonsbehandlingen 20 mg/20 mg, sammenlignet med placebo ($P < 0,001$) og begge monoterapier ($P < 0,01$). Normalisering av blodtrykket ble oppnådd av en høyere prosentandel av pasientene som ble behandlet med kombinasjonsbehandling 20 mg / 20 mg (42 %) enn med placebo (22 %).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ingen farmakokinetiske interaksjoner er observert ved samtidig administrering av enalapril og lerkandipin.

Enalaprils farmakokinetikk

Absorpsjon

Oralt enalapril absorberes raskt med maksimal serumkonsentrasjon av enalapril i løpet av 1 time. Basert på gjenfinnelse i urin absorberes ca. 60 % enalapril etter oralt inntatt enalaprilmaleat. Absorpsjonen av oralt enalapril påvirkes ikke av mat i mage-tarmkanalen.

Distribusjon

Oralt enalapril hydrolyseres raskt og i høy grad etter absorpsjon til enalaprilat, en potent angiotensinkonverterende enzymhemmer. Maksimal serumkonsentrasjon av enalaprilat nås ca. 4 timer etter en oral dose enalaprilmaleat. Den effektive halveringstiden for akkumulasjon av enalaprilat etter flere doser med oralt enalapril er 11 timer. Hos personer med normal nyrefunksjon ble steady state serumkonsentrasjoner med enalaprilat oppnådd etter 4 dager med behandling. For konsentrasjoner i området som er klinisk relevante, vil proteinbindingsgraden for enalapril ikke overstige 60 %.

Biotransformasjon

Bortsett fra omdannelse til enalaprilat er det ikke vist metabolisme av betydning for enalapril.

Eliminasjon

Utskillelse av enalaprilat skjer primært i nyrene. De viktigste komponentene i urinen er enalaprilat, ca. 40 % av dosen, og uforandret enalapril (ca. 20 %).

Nedsatt nyrefunksjon

Eksposering for enalapril og enalaprilat er økt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med mildt til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 40-60 ml/min), var AUC ved steady state for enalaprilat ca. 2 ganger høyere enn hos pasienter med normal nyrefunksjon etter administrering av 5 mg én gang daglig. Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance $\leq$ 30 ml/min), økte AUC ca. 8 ganger. Effektiv halveringstid for enalaprilat etter gjentatte doser enalaprilmaleat er forlenget ved denne graden av nedsatt nyrefunksjon, og tiden til steady state inntreffer er forsinket (se pkt. 4.2). Enalaprilat kan fjernes fra den generelle sirkulasjonen ved hemodialyse. Dialyseclearance er 62 ml/minutt.

Amming

Etter en enkel 20 mg oral dose til fem kvinner post partum var gjennomsnittlige maksimale enalaprilnivåer i melk 1,7 mikrogram/l (området 0,54 til 5,9 mikrogram/l) etter 4 til 6 timer etter dosering. Det gjennomsnittlige maksimale enalaprilatnivået var 1,7 mikrogram/l (området 1,2 til 2,3 mikrogram/l). Maksimalkonsentrasjoner kom på forskjellige tider over en 24-timers periode. Ved å bruke maksimalnivådata i melk vil det beregnende maksimale inntak for et barn som kun får brystmelk være omtrent 0,16 % av morens vektjusterte dosering. En kvinne som hadde tatt 10 mg oral enalapril daglig i 11 måneder hadde maksimale enalaprilnivåer i melk på 2 mikrogram/l 4 timer etter en dose og maksimale enalaprilatnivåer på 0,75 mikrogram/l etter omtrent 9 timer etter dosen. Den totale mengden enalapril og enalaprilat målt i melk i løpet av en 24 timers periode var hhv. 1,44 mikrogram/l og 0,63 mikrogram/l melk. Enalaprilatnivåer i melk var ikke detekterbare ($<$ 0,2 mikrogram/l) 4 timer etter en enkeltdose av 5 mg enalapril hos en mor og 10 mg hos to mødre. Enalaprilnivåer ble ikke målt.

Lerkanidipins farmakokinetikk

Absorpsjon

Lerkanidipin absorberes fullstendig og raskt etter oral administrering med maksimal serumkonsentrasjon etter 1,5-3 timer.

De to enantiomere av lerkanidipin har lik plasmaprofil, tid til maksimal plasmakonsentrasjon er lik og maksimal plasmakonsentrasjon og AUC er ca. 1,2 ganger høyere for (S)-enantiomeren. Eliminasjonshalveringstiden for de to enantiomerene er den samme. Ingen interkonversjon av de to enantiomerene er observert "in vivo".

På grunn av høy førstepassasje-metabolisme, er den absolutte biotilgjengeligheten av oralt lerkandipin hos ikke-fastende ca. 10 %. Biotilgjengeligheten ved inntak hos fastende friske frivillige er imidlertid redusert til 1/3.

Oral tilgjengelighet av lerkandipin øker 4 ganger ved inntak 2 timer etter et fettrikt måltid. Legemidlet bør derfor inntas før måltider.

Distribusjon

Distribusjon fra plasma til vev og organer er rask og omfattende.

Proteinbindingsgraden for lerkandipin er høyere enn 98 %. Siden plasmaproteinnivåene er redusert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon, kan den frie fraksjonen av legemidlet være større.

Biotransformasjon

Lerkandipin metaboliseres i høy grad av CYP3A4. Ingen modersubstans er funnet, verken i urin eller fæces. Lerkandipin omdannes hovedsakelig til inaktive metabolitter, og ca. 50 % av dosen utskilles i urin.

In vitro-forsøk med humane levermikrosomer har vist at lerkandipin har en svak hemmende effekt på de to enzymene CYP3A4 og CYP2D6 ved konsentrasjoner 160 og 40 ganger høyere enn maksimale plasmanivåer som oppnås etter administrering av en dose på 20 mg.

Videre har interaksjonsstudier hos mennesker vist at lerkandipin ikke påvirker plasmanivåene av midazolam, et typisk substrat for CYP3A4, eller metoprolol, et typisk substrat for CYP2D6. Ved terapeutiske doser er det derfor ikke forventet at lerkandipin vil hemme biotransformasjonen av legemidler som metaboliseres av CYP3A4 eller CYP2D6.

Eliminasjon

Eliminasjon foregår hovedsakelig via biotransformasjon.

Gjennomsnittlig halveringstid på 8-10 timer er beregnet, og på grunn av høy binding til lipidmembraner varer den terapeutiske effekten i 24 timer. Det er ikke vist akkumulasjon ved gjentatt administrasjon.

Linearitet/ikke-linearitet

Oral administrering av lerkandipin fører til plasmanivåer som ikke er direkte proporsjonale med dosen (ikke-lineær kinetikk). Etter 10, 20 eller 40 mg var forholdet mellom maksimale plasmakonsentrasjoner 1:3:8 og mellom AUC 1:4:18, noe som tyder på progressiv metning av førstepassasje-metabolisme. Tilgjengeligheten vil dermed øke med doseøkningen.

Spesielle populasjoner

Det er vist at farmakokinetikken til lerkandipin hos eldre og pasienter med mildt til moderat nedsatt nyrefunksjon eller mildt til moderat nedsatt leverfunksjon er lik den som observeres i den generelle pasientpopulasjonen. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller dialyseavhengige pasienter har høyere konsentrasjoner av legemidlet (ca. 70 %). Hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon er systemisk tilgjengelighet av lerkandipin trolig økt fordi legemidlet normalt blir omfattende metabolisert i lever.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Enalapril-/lerkandipinkombinasjon

Potensiell toksisitet av en fast kombinasjon av enalapril og lerkandipin ble undersøkt hos rotter etter oral administrering i opptil 3 måneder og i to gentoksisitetstester. Kombinasjonen endret ikke den toksikologiske profilen til de to individuelle komponentene.

Følgende data er tilgjengelig for de to individuelle komponentene, enalapril og lerkandipin.

Enalapril

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksitet og karsinogenitet. Reproduksjonstoksitet tyder på at enalapril ikke påvirker fertilitet og reproduksjonsevnen hos rotter, og det er ikke teratogent. I en studie hvor hunnrotter ble dosert før parring og under drektighetsperioden, var det en økt forekomst av døde rottefoster ved amming. Forbindelsen krysser placentabarrieren og blir utskilt i brystmelk. En klasse-effekt ved ACE-hemmere er å indusere bivirkninger ved sen føtal utvikling, noe som resulterer i føtal død og kongenitale effekter, spesielt påvirker dette kraniet. Føtotoksitet, intrauterin vekstretardasjon og patent ductus arteriosus er også rapportert. Disse utviklingsanomaliene skyldes trolig en direkte effekt av ACE-hemmere på det føtale renin-angiotensinsystemet og delvis på grunn av iskemi forårsaket av maternal hypotensjon og redusert blodgjennomstrømming i føtal placenta samt tilførsel av oksygen/næringsstoffer til fosteret.

Lerkandipin

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksitet, karsinogent potensial og reproduksjonstoksitet.

De relevante effektene som er observert i langtidsstudier hos rotter og hunder var enten direkte eller indirekte relatert til de kjente effektene ved høye doser av kalsiumantagonister, hovedsakelig med bakgrunn i økt farmakodynamisk aktivitet.

Behandling med lerkandipin påvirket ikke fertilitet eller generell reproduksjonsevne hos rotter, men høye doser induserte pre- og postimplantasjonstap og en forsinkelse i føtal utvikling. Det er ikke vist noen teratogen effekt hos rotter og kaniner, men andre dihydropyridiner har vist seg å være teratogene hos dyr. Lerkandipin induserte dystoki ved administrering av høye doser (12 mg/kg/dag).

Distribusjon av lerkandipin og/eller dets metabolitter hos drektige dyr og utskillelse i brystmelk er ikke undersøkt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Natriumstivelseglykolat (type A)
Povidon K30
Natriumhydrogenkarbonat
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Hypromellose 5 cP
Titandioksid (E171)
Talkum
Makrogol 6000

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys. Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polyamid-aluminium-PVC / aluminiumblister

Pakninger med 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Recordati Ireland Limited

Raheens East

Ringaskiddy

Co.Cork

Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

07-5308

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

23.06.2008 / 25.07.2011

10. OPPDATERINGSDATO

03.08.2021