

1. LEGEMIDLETS NAVN

Enalapril/Lercanidipine Krka 20 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg enalaprilmaleat (tilsvarende 15,29 mg enalapril) og 10 mg lercanidipinhydroklorid (tilsvarende 9,44 mg lercanidipin).

Hjelpestoff med kjent effekt: laktosemonohydrat

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 307 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

De filmdrasjerte tablettene er gule, runde, svakt bikonvekse med avskrådd kant. Diameter på 10 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon hos pasienter hvor blodtrykket ikke er adekvat kontrollert med enalapril 20 mg alene.

Den faste kombinasjonen Enalapril/Lercanidipine Krka 20 mg/10 mg skal ikke brukes ved initiell behandling av hypertensjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Hos pasienter hvor blodtrykket ikke er adekvat kontrollert med 20 mg enalapril alene, kan enten dosen titreres opp til en høyere dose som monoterapi eller byttes til den faste kombinasjonen Enalapril/Lercanidipine Krka 20 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.

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

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosen er avhengig av pasientens nyrefunksjon (se pkt. 4.4 «Nedsatt nyrefunksjon»).

Nedsatt nyrefunksjon

Enalapril/Lercanidipine Krka er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) eller hos pasienter som gjennomgår hemodialyse (se pkt. 4.3 og 4.4). Særlig forsiktighet bør utvises når behandling igangsettes hos pasienter med lett til moderat (kreatininclearance: 30-60 ml/min) nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Enalapril/Lercanidipine Krka er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Særlig forsiktighet bør utvises når behandling igangsettes hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Enalapril/Lercanidipine Krka i den pediatriske populasjonen ved indikasjonen hypertensjon.

Administrasjonsmåte

Forholdsregler som skal tas før håndtering eller administrering av legemidlet:

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

4.3 Kontraindikasjoner

Enalapril/Lercanidipine Krka må ikke brukes ved:

- Overfølsomhet overfor virkestoffene (enalapril eller lercanidipin) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Overfølsomhet overfor en ACE-hemmer eller kalsiumkanalblokker av dihydropyridintypen
- Angioødem i forbindelse med tidligere behandling med en ACE-hemmer
- Arvet eller idiopatisk angioødem
- Andre eller tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Obstruksjon i utløpet fra venstre ventrikel, inkludert aortastenose
- Ubehandlet kongestiv hjertesvikt
- Ustabil angina pectoris eller nylig (siste måneden) myokardinfarkt
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min), inkludert pasienter som gjennomgår dialyse
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Samtidig administrasjon av:
 - sterke CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.5)
 - ciklosporin (se pkt. 4.5)
 - grapefrukt eller grapefruktjuice (se pkt. 4.5)
- Samtidig bruk av Enalapril/Lercanidipine Krka 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)
- Samtidig bruk med sakubitril/valsartan. Enalapril/Lercanidipine Krka må ikke igangsettes tidligere enn 36 timer etter den siste dosen med sakubitril/valsartan (se også pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Symptomatisk hypotensjon

Symptomatisk hypotensjon sees sjelden hos pasienter med ukomplisert hypertensjon. Hos hypertensive pasienter som får enalapril er det mest sannsynlig at symptomatisk hypotensjon inntreffer hvis pasienten har hatt volumdepleksjon, f.eks. ved 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 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.

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.

“Sick-sinus” syndrom

Spesiell forsiktighet anbefales ved bruk av lerkandipin hos pasienter med «sick-sinus» syndrom (uten pacemaker).

Venstre ventrikkeldysfunksjon

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

Iskemisk hjertesykdom

Det antydes at pasienter med iskemisk hjertesykdom viser en økt kardiovaskulær risiko ved behandling med visse korttidsvirkende dihydropyridiner. Selv om lerkandipin er langtidsvirkende, bør det utvises forsiktighet hos disse pasientene.

I sjeldne tilfeller kan enkelte dihydropyridiner forårsake prekordial smerte eller angina pectoris. Pasienter med eksisterende angina pectoris kan i svært sjeldne tilfeller få anfall med økt frekvens, varighet eller alvorlighetsgrad. Isolerte tilfeller av myokardinfarkt kan observeres (se pkt. 4.8).

Nedsatt nyrefunksjon

Særlig forsiktighet påkreves ved oppstart av behandling med enalapril hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Rutinemessig overvåking av kalium og kreatinin 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 økt nivå av urea og kreatinin i blod.

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 lerkandipin eller enalapril til pasienter som nylig har gjennomgått

nyretransplantasjon. Behandling med Enalapril/Lercanidipine Krka anbefales derfor ikke til disse pasientene.

Peritoneal dialyse

Lercanidipin 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 lercanidipin er seponert. Det er viktig å være klar over denne sammenhengen, da uklar peritonealvæske kan forveksles med infeksjons peritonitt med påfølgende unødvendig sykehusinnleggelse og empirisk antibiotikabehandling.

Leversvikt

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

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.

Overfølsomhet/angionevrotisk ødem

Angionevrotisk ødem i ansikt, ekstremiteter, lepper, tunge, glottis og/eller larynks er rapportert hos pasienter som får behandling med angiotensinkonverterende enzymhemmere, inkludert enalapril. Dette kan forekomme når som helst i løpet av behandlingen. I slike tilfeller må behandlingen med enalapril seponeres umiddelbart, og pasienten må overvåkes nøye for å sikre at symptomene er gått fullstendig over før utskriving. 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 med sakubitril/valsartan er kontraindisert som følge av økt risiko for angioødem. Behandling med sakubitril/valsartan må ikke igangsettes tidligere enn 36 timer etter den siste dosen med Enalapril/Lercanidipine Krka. Behandling med Enalapril/Lercanidipine Krka må ikke igangsettes tidligere enn 36 timer etter den siste dosen med sakubitril/valsartan (se også pkt. 4.3 og 4.5).

Samtidig bruk av ACE-hemmere med racekadotril, mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin kan føre til økt risiko for angioødem (f.eks. hevelse i luftveiene eller tungen, med eller uten svekket respirasjon) (se pkt. 4.5). Forsiktighet bør utvises ved oppstart med racekadotril, mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin hos

pasienter som allerede bruker en ACE-hemmer.

Anafylaktoide reaksjoner ved desensibilisering med insektgifter

Sjeldne tilfeller av livstruende anafylaktoide 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.

Anafylaktoide reaksjoner ved LDL-aferease

Sjeldne tilfeller av livstruende anafylaktoide 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 aferese.

Hypoglykemi

Diabetiske pasienter som behandles med perorale 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 føre til hyperkalemi ettersom de hemmer frigjøringen av aldosteron. Effekten er vanligvis ikke signifikant hos pasienter med normal nyrefunksjon. Risikofaktorer for utvikling av hyperkalemi omfatter nyresvikt, forverring av nyrefunksjon, alder (> 70 år), diabetes mellitus, interkurrente hendelser, særlig dehydrering, akutt hjertedekompensering, metabolsk acidose og samtidig behandling med kaliumsparende diuretika (f.eks. spironolakton, eplerenon, triamteren og amilorid), kaliumtilskudd eller kaliumholdige saltsubstitutter og samtidig behandling med andre legemidler som kan føre til en økning i serumkaliumnivået (f.eks. heparin, trimetoprim eller trimetoprim/sulfametoksazol) og spesielt aldosteronantagonister eller angiotensinreseptorblokkere. Bruken av kaliumtilskudd, kaliumsparende diuretika eller kaliumholdige saltsubstitutter kan føre til en betydelig økning av serumkalium, særlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Hyperkalemi kan føre til alvorlige, noen ganger fatale arytmier. Kaliumsparende diuretika og angiotensinreseptorblokkere bør brukes med forsiktighet hos pasienter som tar ACE-hemmere, og serumkalium og nyrefunksjon bør overvåkes. Dersom samtidig behandling med enalapril og noen av de ovennevnte forbindelsene er indisert, skal det gjøres med forsiktighet, med hyppige målinger av serumkaliumnivået (se pkt. 4.5).

Litium

Enalapril i kombinasjon med litium er generelt ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

CYP4A4-induktorer

CYP3A4-induktorer, som krampestillende midler (f.eks. fenytoin, karbamazepin) og rifampicin, kan redusere serumnivået av lerkandipin slik at effekten av legemidlet blir mindre enn forventet (se pkt. 4.5).

Etnisk 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 nivået av renin i plasma ofte er lavere hos den mørkhudede hypertensive populasjonen.

Graviditet

Enalapril/Lercanidipine Krka 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 lercanidipin anbefales heller ikke ved graviditet eller til kvinner som planlegger å bli gravide (se pkt. 4.6).

Amming

Enalapril/Lercanidipine Krka anbefales ikke ved amming (se pkt. 4.6).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av denne sammensetningen er ikke vist hos barn og ungdom under 18 år.

Alkohol

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

Laktose

Enalapril/Lercanidipine Krka inneholder laktosemonohydrat. 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 Enalapril/Lercanidipine Krka 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

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (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:

ACE-hemmere reduserer diuretikainduisert kaliumtap. Selv om serumkalium vanligvis forblir innenfor normalnivåer, kan hyperkalemi forekomme hos enkelte pasienter som behandles med enalapril. Kaliumsparende diuretika (f.eks. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumtilskudd eller kaliumholdige salterstatninger kan føre til signifikant økning av serumkalium. Forsiktighet bør utvises når Enalapril/Lercanidipine Krka gis samtidig med andre midler som øker serumkalium, slik som trimetoprim og trimetoprim/sulfametoksazol, da trimetoprim er kjent for å virke som et kaliumsparende diuretikum som amilorid. Kombinasjon av Enalapril/Lercanidipine Krka med ovennevnte legemidler anbefales derfor ikke. Dersom samtidig bruk er indisert på grunn av påvist hypokalemi, skal denne gjennomføres varsomt og med hyppige serumkaliummålinger (se pkt. 4.4).

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).

Antidiabetika

Epidemiologiske studier antyder at samtidig bruk av ACE-hemmer og antidiabetika (insulin, perorale 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).

Diuretika (tiazider eller loopdiuretika)

Tidligere behandling med diuretika i høye doser 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 andre antihypertensive midler kan øke den hypotensive effekten av enalapril. Samtidig bruk med nitroglyserin og andre nitrater eller andre vasodilatorer kan ytterligere redusere blodtrykket.

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

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert selektive syklooksigenase-2-hemmere (COX-2-hemmere), kan redusere effekten av diuretika og andre antihypertensiva. Dermed kan den antihypertensive effekten av angiotensin II-reseptorantagonister eller ACE-hemmere svekkes 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, (som eldre eller pasienter som er dehydrerte, inkludert de som står på diuretikabehandling). Derfor skal kombinasjonen brukes med forsiktighet hos 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.

Alkohol

Alkohol øker den hypotensive effekten ACE-hemmere.

Trisykliske antidepressiva/antipsykotika/anestetika/narkotika

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

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan redusere den antihypertensive effekten av ACE-hemmere.

Acetylsalisylsyre, trombolytika og betablokkere

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

Sakubitril/valsartan

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

mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

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

Vildagliptin

Samtidig bruk av ACE-hemmere med vildagliptin kan føre til økt risiko for angioødem (se pkt. 4.4).

Racekadotril

ACE-hemmere (f.eks. perindopril) er kjent for å forårsake angioødem. Samtidig bruk av ACE-hemmere med racekadotril (et legemiddel som brukes mot akutt diaré) kan føre til økt risiko for angioødem (se pkt. 4.4).

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.

Trimetoprim/sulfametoksazol

Pasienter som samtidig tar trimetoprim/sulfametoksazol kan ha økt risiko for hyperkalemi (se pkt. 4.4).

Gull

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

Lerkanidipin

Kontraindikasjoner ved samtidig bruk

CYP3A4-hemmere

Siden lerkanidipin metaboliseres som kjent av enzymet CYP3A4, kan samtidig administrering av hemmere og induktorer av CYP3A4 påvirke metabolismen og utskillelsen av lerkanidipin.

En interaksjonsstudie med ketokonazol, en sterk hemmer av CYP3A4, viste en markert økning i plasmanivåene av lerkanidipin (en 15 ganger økning av arealet under kurven, AUC, og en 8-ganger økning av Cmax for enantiomeren S-lerkanidipin). Samtidig forskrivning av lerkanidipin og sterke hemmere av CYP3A4 (f.eks. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, erytromycin, troleandomycin) bør unngås (se pkt. 4.3).

Ciklosporin

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

Økte plasmakonsentrasjoner av begge legemidlene er observert etter samtidig administrering. En studie hos unge friske frivillige viste ingen endringer i plasmanivåene av lerkanidipin når ciklosporin ble tatt 3 timer etter inntak av lerkanidipin, men AUC for ciklosporin økte med 27 %. Samtidig administrering av lerkanidipin med ciklosporin førte til 3 ganger økning i plasmanivåene av lerkanidipin og en 21 % økning i AUC for ciklosporin.

Grapefrukt eller grapefruktjuice

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

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

Samtidig bruk er ikke anbefalt

Alkohol

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

CYP3A4-induktorer

Ved samtidig bruk av lerkandipin og CYP3A4-induktorer, som krampestillende midler (f.eks. fenytoin, fenobarbital, karbamazepin) og rifampicin, bør det utvises forsiktighet, fordi den antihypertensive effekten av lerkandipin kan reduseres. Blodtrykket må derfor kontrolleres hyppigere enn vanlig.

Forholdsregler inkludert dosejusteringer

Substrater for CYP3A4

Forsiktighet bør utvises ved samtidig forskrivning av lerkandipin og andre substrater for CYP3A4, som terfenadin, astemizol, klasse III antiarytmika, f.eks. amiodaron, kinidin.

Digoksin

Ved samtidig administrering av 20 mg lerkandipin til pasienter som ble kronisk behandlet med betametyldigoksin ble det ikke observert noen farmakokinetisk interaksjon. Friske frivillige behandlet med digoksin etter administrasjon av 20 mg lerkandipin viste en gjennomsnittlig økning i digoksin C_{max} på 33 %, hvor verken AUC eller renal clearance var signifikant endret. Pasienter som får samtidig behandling med digoksin bør følges nøye med hensyn på kliniske tegn på digoksintoksisitet.

Midazolam

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

Metoprolol

Når lerkandipin ble administrert samtidig med metoprolol, en betablokker som hovedsakelig elimineres via leveren, var biotilgjengeligheten av metoprolol uendret, mens biotilgjengeligheten av lerkandipin ble redusert med 50 %. Denne effekten kan skyldes nedsatt blodgjennomstrømning i leveren forårsaket av betablokkere, og kan derfor også opptre for andre preparater i samme legemiddelgruppe. Lerkandipin kan imidlertid brukes samtidig med blokkere av beta-adrenerge reseptorer.

Samtidig bruk med andre legemidler

Cimetidin

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

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.

Simvastatin

Når en dose på 20 mg lerkandipin ble administrert samtidig med 40 mg simvastatin gjentatte ganger, var det ingen signifikante endringer i AUC for lerkandipin, men AUC for simvastatin økte med 56 % og AUC for den aktive hovedmetabolitten til simvastatin (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 farmakokinetikken til warfarin.

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 har kun blitt 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. Ved graviditet 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 (redusert nyrefunksjon, oligohydramnion, kraniedeforvasjoner) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon, hyperkalemi) (se pkt. 5.3). Maternal oligohydramnion, som antagelig skyldes redusert nyrefunksjon hos fosteret, har forekommet og kan medføre kontraktur av lemmer, kraniedeforvasjoner 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).

Lerkandipin

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

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

Enalapril og lerkandipin

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av enalaprilmaleat og lerkandipin hos gravide kvinner. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Enalapril/Lerkandipine Krka skal ikke brukes under andre og tredje trimester av graviditeten. Det er

ikke anbefalt under første trimester av graviditeten og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Enalapril

Begrensede farmakokinetiske data viser svært lave konsentrasjoner i brystmelk hos mennesker (se pkt. 5.2). Selv om disse konsentrasjonene synes å være klinisk irrelevante, er bruken av Enalapril/Lercanidipine Krka under amming ikke anbefalt ved for tidlig fødte barn og i de første ukene etter fødselen. Dette på grunn av en mulig risiko for kardiovaskulære effekter, effekter på nyrene og fordi det ikke er tilstrekkelig klinisk erfaring. Når det gjelder et eldre barn, kan bruk av Enalapril/Lercanidipine Krka 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

Enalapril/Lercanidipine Krka 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

Enalapril/Lercanidipine Krka 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

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av lerkanidipin har blitt evaluert i fem dobbeltblinde, kontrollerte kliniske studier og i to åpne langtids forlengelsesfaser. Totalt har 1141 pasienter fått enalapril og lerkanidipin. Bivirkningene som er observert med kombinasjonsbehandling er tilsvarende de som allerede er observert der én av de to bestanddelene er gitt alene. De vanligst rapporterte bivirkningene under behandling med lerkanidipin var hoste (4,03 %), svimmelhet (1,67 %) og hodepine (1,67 %).

Oppsummering av bivirkninger i tabellformat

I tabellen nedenfor er bivirkninger som er rapportert i kliniske studier med enalapril og lerkanidipin, hvor et rimelig årsaksforhold foreligger, listet opp etter MedDRA-organklasser og frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1,000$ til $<1/100$), sjeldne ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$), svært sjeldne ($<1/10,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

Frekvens Organklasser	Vanlige ($\geq 1/100$ til <1/10)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til <1/100)	Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til < 1/1000)
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>		Trombocytopeni	Nedsatt hemoglobin
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>			Overfølsomhet

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hyperkalemi	
Psykiatriske lidelser		Angst	
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet, hodepine	Postural svimmelhet	
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo	Tinnitus
Hjertesykdommer		Palpitasjoner, takykardi	
Karsykdommer		Flushing, hypotensjon	Sirkulasjonssvikt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste		Tørr hals, orofaryngeal smerte
Gastrointestinale sykdommer		Abdominalsmerte, obstipasjon, kvalme	Dyspepsi, leppeødem, tungelidelse, diaré, munntørrehet, gingivitt
Sykdommer i lever og galleveier		Økt ALAT, økt ASAT	
Hud- og underhudssykdommer		Erytem	Angioødem, ansiktshevelse, dermatitt, utslett, urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi	
Sykdommer i nyre og urinveier		Pollakisuri	Nokturi, polyuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Eretil dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Fatigue, asteni, varmekfølelse, perifert ødem	

Bivirkninger som kun forekom hos én pasient er rapportert under frekvensen 'sjeldne'.

Ytterligere informasjon om de enkelte komponentene.

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

Enalapril gitt alene

De rapporterte bivirkningene for enalapril er:

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

Mindre vanlige: anemi (inkludert aplastiske og hemolytiske former)

Sjeldne: nøydropeni, redusert nivå av hemoglobin, redusert hematokrit, trombocytopeni, agranulocytose, benmargssvikt, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmune sykdommer

Endokrine sykdommer:

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

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:

Mindre vanlige: hypoglykemi (se pkt. 4.4)

Psykiatriske sykdommer:

Vanlige: depresjon

Mindre vanlige: forvirring, insomni, nervøsitet

Sjeldne: unormale drømmer, søvnforstyrrelser

Nevrologiske sykdommer:

Svært vanlige: svimmelhet

Vanlige: hodepine, synkope, dysgeusi

Mindre vanlige: somnolens, parestesier, vertigo

Øyesykdommer:

Svært vanlige: sløret syn

Sykdommer i øre og labyrint:

Mindre vanlige: tinnitus

Hjertesykdommer:

Vanlige: brystmerter, rytmeforstyrrelser, angina pectoris, takykardi

Mindre vanlige: palpitasjoner, myokardinfarkt eller cerebrovaskulær skade*, muligens 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 (inkludert 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, abdominal smerte, dysgeusi

Mindre vanlige: ileus, pankreatitt, oppkast, dyspepsi, obstipasjon, anoreksi, gastrisk irritasjon, munntørrehet, magesår

Sjeldne: stomatitt, aftøs stomatitt, glossitt

Svært sjeldne: intestinalt angioødem

Sykdommer i lever og galleveier:

Sjeldne: leversvikt, hepatitt enten hepatocellulær eller kolestatisk, hepatitt inkludert nekrose, kolestase (inkludert gulsott).

Hud- og underhudssykdommer

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

Mindre vanlige: hyperhidrose, pruritus, urtikaria, alopesi

Sjeldne: erythema 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 erytrocyttsenkningsrate (ESR), eosinofili og leukocytose. Hudutslett, fotosensitivitet eller andre dermatologiske manifestasjoner kan forekomme.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:

Mindre vanlige: muskelkramper

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: malaise, feber

Undersøkelser:

Vanlige: hyperkalemi, økning i serumkreatinin

Mindre vanlige: økning i blodurea, hyponatremi

Sjeldne: økning i leverenzymmer, økning i serumbilirubin

Lerkanidipin gitt alene

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

Forstyrrelser i immunsystemet:

Sjeldne: overfølsomhet

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 peritonealvæske¹

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 lokalisert smerte eller angina pectoris. Pasienter med eksisterende angina pectoris kan i svært sjeldne tilfeller få anfall med økt frekvens, varighet eller alvorlighetsgrad. Isolerte tilfeller av myokardinfarkt kan oppstå.

Lerkanidipin ser ikke ut til å påvirke blodsukkernivået eller serumlipidnivåene negativt.

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 nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.http://

4.9 Overdosering

Etter markedsføring er det rapportert noen tilfeller av intensjonell overdose som krevde sykehusinnleggelse ved administrering av enalapril/lerkanidipin i doser fra 100 opp til 1000 mg hver. De rapporterte symptomene (nedsatt systolisk blodtrykk, bradykardi, rastløshet, somnolens og smerter i flankene) kunne også komme av samtidig administrering av høye doser av andre legemidler (f.eks. betablokkere).

Symptomer på overdosering med enalapril og lerkanidipin alene:

De mest fremtredende kjennetegnene rapportert ved overdosering med enalapril hittil er markert hypotensjon (med start ca. 6 timer etter inntak av tablettene), samtidig med blokade av renin-angiotensin-systemet og stupor.

Symptomer assosiert med overdosering av ACE-hemmere kan omfatte sirkulasjonssjokk, elektrolyttforstyrrelser, nyresvikt, hyperventilering, takykardi, palpitasjoner, bradykardi, svimmelhet, angst og hoste. Etter inntak av henholdsvis 300 mg og 440 mg er det rapportert enalaprilnivåer i serum på 100-200 ganger høyere enn vanligvis sett ved terapeutiske doser.

Som med andre dihydropyridiner, kan overdosering med lerkanidipin forventes å 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 tilfeller med overdosering av enalapril og lerkanidipin alene:

Anbefalt behandling ved overdosering med enalapril 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). Enalaprilat kan fjernes fra sirkulasjonen ved hemodialyse (se pkt. 4.4). Pacemakerbehandling er indisert ved behandlingsresistent bradykardi. Vitale tegn, serumelektrolytter og kreatinin 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 kalsiumkanalblokkere: enalapril og lerkandipin, ATC-kode: C09B B02.

Enalapril/Lercandipine Krka er en fast kombinasjon av en ACE-hemmer (enalapril) og en kalsiumkanalblokker (lerkandipin), to antihypertensive forbindelser med komplementære virkningsmekanismer for å kontrollere blodtrykk hos pasienter med essensiell hypertensjon.

Enalapril

Enalaprilmaleat er et maleatsalt av enalapril, et derivat av de to aminosyrene L-alanin og L-prolin. Angiotensinkonverterende enzym (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 vasodilator-peptid. Den kliniske betydningen av denne mekanismen ved terapeutisk effekt av enalapril er fremdeles uklar.

Selv om enaprilts blodtrykksreduserende 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 sjelden. Hos noen pasienter kan det ta noen uker med behandling før optimal kontroll av blodtrykket er oppnådd. Brå seponering av enalapril er ikke forbundet med rask økning av blodtrykket.

Effektiv hemming av ACE-aktivitet inntreffer vanligvis 2-4 timer etter peroral administrering av en enkeltdose 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 vedvarer 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 økte blodgjennomstrømmingen i nyrene, mens den glomerulære filtrasjonshastigheten forble uendret. Det var ingen tegn på natrium- eller

væskeretensjon. Hos pasienter med lav glomerulær filtrasjonshastighet før behandling var imidlertid denne hastigheten vanligvis økt.

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.

Behandling med en kombinasjon 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. deres 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 bivirkninger. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen. Bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble også hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

Lerkanidipin

Lerkanidipin er en kalsiumantagonist i dihydropyridinergruppen og hemmer den transmembrane innstrømmingen av kalsium i hjertemuskulatur 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. Grunnet sin høye membranfordelingskoeffisient 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 lerkanidipin hovedsakelig (S)-enantiomeren.

Enalapril/lerkanidipin

Kombinasjonen av disse substansene har en additiv antihypertensiv effekt som reduserer blodtrykk i høyere grad enn én av komponentene alene.

I en pivotal fase III, dobbeltblindet, klinisk oppfølgingsstudie gjennomført med 342 ikke-respondere på lerkanidipin 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/lerkanidipin 10 mg enn med lerkanidipin 10 mg alene etter 12 uker med dobbeltblindet behandling (-7,7 mmHg vs. -2,3 mmHg, $p < 0,001$). Reduksjonen i trough SDBP var også 2,8 mmHg større ved kombinasjonsbehandlingen, 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 som fikk 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 til kombinasjonen enalapril 20 mg/lerkanidipin 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.

I en pivotal fase III, dobbeltblindet, klinisk oppfølgingsstudie gjennomført med 327 ikke-respondere på 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/lerkanidipin 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 ved 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.

I en randomisert dobbeltblindet studie med placebo og aktiv kontroll med et faktorielt design gjennomført med 1039 pasienter med moderat hypertensjon (definert som kontor-SDBP 100-109 mmHg, SSBP < 180 mmHg og hjemme-DBP $\geq$ 85 mmHg), hadde pasienter på enalapril 20 mg/lerkanidipin 20 mg en signifikant større reduksjon i kontor- og hjemme-SDBP og -SSBP sammenlignet med placebo ($p < 0,001$). Klinisk relevante forskjeller i forandring fra baseline av trough kontor-SDBP ble observert mellom kombinasjonsbehandling 20 mg/20 mg (-15,2 mmHg, $n = 113$) sammenlignet med enalapril 20 mg (-11,3 mmHg, $p = 0,004$, $n = 113$) eller lerkanidipin 20 mg alene (-13,0 mmHg, $p = 0,092$, $n = 113$). Tilsvarende ble klinisk relevante forskjeller observert i endring fra baseline av trough kontor-SSBP mellom kombinasjonsbehandling 20 mg/20 mg (-19,2 mmHg) sammenlignet med lerkanidipin 20 mg (-13,0 mmHg, $p = 0,002$) eller enalapril 20 mg alene (-15,3 mmHg, $p = 0,055$). Klinisk relevante forskjeller ble også observert i hjemme-SBP og -DBP. En signifikant økning av responsrate for SDBP (75 %) og SSBP (71 %) ble observert med kombinasjonsbehandling 20 mg/20 mg sammenlignet med placebo ($p < 0,001$) og begge monoterapier ($p < 0,01$). Normalisering av blodtrykk ble oppnådd av en større prosentandel pasienter som fikk kombinasjonsbehandling 20 mg/20 mg (42 %) enn pasienter som fikk placebo (22 %).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Farmakokinetikken til enalapril

Absorpsjon

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

Distribusjon

Enalapril administrert peroralt hydrolyseres raskt og i høy grad etter absorpsjon til enalaprilat, en potent hemmer av angiotensinkonverterende enzym. Maksimal serumkonsentrasjon av enalaprilat nås ca. 3-4 timer etter en peroral dose enalaprilmaleat.

Den effektive halveringstiden for akkumulasjon av enalaprilat etter gjentatte doser oralt enalapril er 11 timer. Hos forsøkspersoner med normal nyrefunksjon ble "steady state" serumkonsentrasjoner av enalaprilat oppnådd etter 4 dager med behandling.

For konsentrasjoner i området som er klinisk relevante, vil human proteinbindingsgrad 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 lett 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 sirkulasjonen ved hemodialyse. Dialyseclearance er 62 ml/minutt.

Amming

Etter en enkel 20 mg peroral dose til fem kvinner post partum, var gjennomsnittlige maksimale enalaprilnivåer i melk 1,7 mikrogram/l (området 0,54 til 5,9 mikrogram/l) 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 peroral 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 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 på 5 mg enalapril hos en mor og 10 mg hos to mødre. Enalaprilnivåer ble ikke målt.

Farmakokinetikken til lerkandipin

Absorpsjon

Lerkandipin absorberes fullstendig og raskt etter peroral administrering med maksimal serumkonsentrasjon etter omtrent 1,5-3 timer.

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

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

Peroral tilgjengelighet av lerkandipin øker 4 ganger ved inntak opptil 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 feces. 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 terminal 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

Peroral 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 arealet under kurven (AUC) 1:4:18, noe som tyder på progressiv metning av førstepassasjemetabolisme. Tilgjengeligheten vil dermed øke med doseøkningen.

Spesielle populasjoner

Det er vist at farmakokinetikken til lerkandipin hos eldre og pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon eller lett 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/lerkandipin-kombinasjon

Potensiell toksisitet av en fast kombinasjon av enalapril og lerkandipin ble undersøkt i rotter etter peroral 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

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

Reproduksjonstoksitetsstudier tyder på at enalapril ikke påvirker fertilitet og reproduksjonsevnen i rotter, og det er ikke teratogent. I en studie hvor hunnrotter ble dosert før paring og under drektighetsperioden, var det en økt forekomst av døde rotteavkom ved amming. Forbindelsen krysser placentabarrieren, og blir utskilt i brystmelk. Hemmere av angiotensinkonverterende enzym er vist å indusere bivirkninger ved sen føtal utvikling, noe som resulterer i føtal død og kongenitale effekter som spesielt påvirker kraniet. Føtotoksitet, intrauterin vekstretardasjon og «patent ductus arteriosus» er også rapportert. Disse utviklingsavvikene 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 mellom fosteret og placenta, samt tilførsel av oksygen/næringsstoffer til fosteret.

Lerkandipin

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksitet

De relevante effektene som er observert i langtidsstudier i 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 i rotter, men høye doser induserte pre- og postimplantasjonstap og en forsinkelse i føtal utvikling. Det er ikke vist noen teratogen effekt i rotter og kaniner, men andre dihydropyridiner har vist seg å være teratogene i dyr. Lerkandipin induserte dystoki ved administrering av høye doser (12 mg/kg/dag).

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

povidon K30

maleinsyre

natriumstivelseglykolat (type A)

laktosemonohydrat

natriumstearyl fumarat

Filmdrasjering

hypromellose

titandioksid (E171)

talkum

makrogol 6000

gult jernoksid (E172)

kinolingult (E104)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger (OPA/Al/PVC-Aluminiumsfolie): 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 eller 100 filmdrasjerte tabletter i en boks.

Blisterpakninger (OPA/Al/PVC-Aluminiumsfolie), kalenderpakninger: 14, 28, 56 eller 98 filmdrasjerte tabletter i en boks.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

16-11297

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21.12.2016
Dato for siste fornyelse: 28.07.2018

10. OPPDATERINGSDATO

30.06.2025

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no.