

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Lercapressecomb 10 mg/10 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg enalapriljevega maleata (kar ustreza 7,64 mg enalapрила) in 10 mg lerkanidipinijevega klorida (kar ustreza 9,44 mg lerkanidipina).

#### Pomožna snov z znanim učinkom:

ena tableta vsebuje 102,0 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele, okrogle, bikonveksne tablete s premerom 8,5 mm.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen med zdravljenjem s samim lerkanidipinom v odmerku 10 mg.

Fiksna kombinacija zdravila Lercapressecomb 10 mg/10 mg se ne sme uporabljati za začetno zdravljenje hipertenzije.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen med zdravljenjem s samim lerkanidipinom v odmerku 10 mg, se lahko odmerek lerkanidipina poveča na 20 mg ali zamenja s fiksno kombinacijo zdravila Lercapressecomb 10 mg/10 mg.

Priporoča se tudi prilagajanje odmerkov obeh posameznih učinkovin. Če je klinično ustrezno, se lahko pretehta možnost neposrednega prehoda s samostojnega zdravljenja na zdravljenje s fiksno kombinacijo odmerkov.

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena tableta enkrat dnevno, vsaj 15 minut pred obrokom.

#### *Starejši:*

Odmerek je odvisen od delovanja bolnikovih ledvic (glejte »Uporaba pri okvari ledvic«).

#### *Okvara ledvic:*

Zdravilo Lercapressecomb je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali pri bolnikih na hemodializi (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Posebna previdnost je potrebna pri uvedbi zdravljenja pri bolnikih z blago do zmerno okvarjenim delovanjem ledvic.

#### *Okvara jeter:*

Zdravilo Lercapressecomb je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter. Pri uvedbi zdravljenja pri bolnikih z blago do zmerno okvarjenim delovanjem jeter je potrebna posebna previdnost.

#### *Pediatrična populacija:*

Zdravilo Lercapressecomb ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo

hipertenzije.

#### Način uporabe

*Previdnosti ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila*

- Zdravilo je najbolje vzeti zjutraj vsaj 15 minut pred zajtrkom.
- Zdravilo se ne sme jemati skupaj z grenivkinim sokom (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

### **4.3 Kontraindikacije**

- preobčutljivost na kateri koli zaviralec ACE ali antagonist kalcijevih kanalčkov iz skupine dihidropiridinov ali na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- angioedem v anamnezi, povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE;
- dedni ali idiopatični angioedem;
- drugo ali tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6);
- sočasno z zdravili, ki vsebujejo aliskiren, pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (glejte poglavji 4.5 in 5.1);
- obstrukcija iztisa levega prekata;
- nezdravljeno kongestivno popuščanje srca;
- nestabilna angina pectoris ali nedavni (največ pred 1 mesecem) miokardni infarkt;
- huda okvara jeter;
- huda okvara ledvic ( $GFR < 30 \text{ ml/min}$ ), vključno z bolniki, ki se zdravijo z dializo;
- sočasna uporaba:
  - močnih zaviralcev CYP3A4 (glejte poglavje 4.5),
  - ciklosporina (glejte poglavje 4.5),
  - grenivk ali grenivkinega soka (glejte poglavje 4.5),
- Sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Enalapril se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasna uporaba zdravila Lercapressecomb in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Simptomatska hipotenzija

Simptomatska hipotenzija je pri bolnikih z nezapleteno hipertenzijo redka. Pri hipertenzivnih bolnikih je pojav simptomatske hipotenzije med zdravljenjem z enalaprilom verjetnejši pri tistih s hipovolemijo, na primer zaradi zdravljenja z diuretiki, omejitve soli v prehrani, dialize, diareje ali bruhanja (glejte poglavje 4.5). Simptomatsko hipotenzijo so opazili pri bolnikih s popuščanjem srca in pridruženo okvaro ledvic ali brez nje. Najverjetnejša je pri bolnikih, ki imajo hujše stopnje popuščanja srca, kar se izraža z jemanjem velikih odmerkov diuretikov zanke, hiponatriemijo ali funkcijskim popuščanjem ledvic. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje začeti pod zdravniškim nadzorom in jih pozorno spremljati ob vsaki prilagoditvi odmerka enalapрила in/ali diuretika. Podobni pomisleki veljajo za bolnike z ishemično boleznijo srca ali cerebrovaskularnimi boleznimi, pri katerih bi lahko preveliko znižanje krvnega tlaka povzročilo miokardni infarkt ali cerebrovaskularni dogodek.

Če pride do hipotenzije, je treba bolnika namestiti v ležeč položaj in mu po potrebi intravensko infundirati fiziološko raztopino. Prehoden hipotenzivni odziv ni kontraindikacija za nadaljnje zdravljenje. Ko se po povečanju volumna plazme krvni tlak zviša, je navadno mogoče nadaljevati zdravljenje brez zapletov.

Nekaterim bolnikom s popuščanjem srca, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, se lahko med jemanjem enalapрила dodatno zniža sistemski krvni tlak. Ta učinek je pričakovan in navadno ni

razlog za prenehanje zdravljenja. Če hipotenzija postane simptomatska, sta lahko potrebna zmanjšanje odmerka in/ali ukinitvev diuretika in/ali enalapila.

#### Sindrom bolnega sinusa

Lerkanidipin je treba pri bolnikih s sindromom bolnega sinusa (brez srčnega spodbujevalnika) uporabljati previdno.

#### Disfunkcija levega prekata

Čeprav študije, pri katerih so nadzirali hemodinamiko, niso pokazale okvare delovanja prekata, je pri zdravljenju bolnikov z disfunkcijo levega prekata potrebna previdnost.

#### Ishemična bolezen srca

Obstaja možnost, da je uporaba nekaterih kratko delujočih dihidropiridinov povezana s povečanim srčno-žilnim tveganjem pri bolnikih z ishemično boleznijo srca. Čeprav ima lerkadipin dolgotrajno delovanje, je pri teh bolnikih potrebna previdnost. V redkih primerih lahko nekateri dihidropiridini vodijo v bolečine prekordija ali angino pektoris. Zelo redko se lahko pri bolnikih s predobstoječo angino pektoris pojavijo povečana frekvenca, trajanje ali resnost teh napadov. V posameznih primerih lahko pride do miokardnega infarkta (glejte poglavje 4.8).

#### Ledvična okvara

Pri uvedbi zdravljenja z enalaprilom pri bolnikih z blago do zmerno okvarjenim delovanjem ledvic je potrebna posebna previdnost. Rutinsko spremljanje serumskih vrednosti kalija in kreatinina je del običajne medicinske prakse pri teh bolnikih.

V povezavi z enalaprilom so poročali o odpovedi ledvic predvsem pri bolnikih s hudim popuščanjem srca ali predhodno boleznijo ledvic, vključno s stenozo ledvične arterije. Odpoved ledvic, povezana z zdravljenjem z enalaprilom, je navadno reverzibilna, če se takoj prepozna in ustrezno zdravi.

Pri nekaterih hipertenzivnih bolnikih brez znakov predobstoječe bolezni ledvic, ki so sočasno dobivali enalapril in diuretik, so se ravni sečnine v krvi in kreatinina povišale. Morda bosta potrebna zmanjšanje odmerka enalapila in/ali ukinitvev diuretika. Te okoliščine tudi opozarjajo na možnost obstoja predhodne stenoze ledvične arterije (glejte poglavje 4.4, Renovaskularna hipertenzija).

#### Renovaskularna hipertenzija

Pri zdravljenju bolnikov z bilateralno arterijsko stenozo ali stenozo arterije ene same delujoče ledvice z zaviralcem ACE obstaja povečano tveganje hipotenzije in oslabiljenega delovanja ledvic. Pride lahko do oslabitve delovanja ledvic z blagimi spremembami koncentracije kreatinina v serumu. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje začeti pod strogim zdravniškim nadzorom, z majhnimi odmerki, previdnim titriranjem odmerkov in ob spremljanju delovanja ledvic.

#### Presaditev ledvice

Z uporabo lerkanidipina ali enalapila pri bolnikih, ki so jim nedavno presadili ledvico, ni izkušenj. Zato se zdravljenje z zdravilom Lercapressecomb ne priporoča.

#### Odpoved jeter

Antihipertenzivni učinek lerkanidipina je lahko povečan pri bolnikih z okvaro delovanja jeter. Zaviralce ACE so redko povezali s sindromom, ki se začne s holestatsko zlatenico ali hepatitisom ter napreduje v fulminantno nekrozo jeter in včasih smrt. Mehanizem tega sindroma ni pojasnjen. Pri bolnikih, ki dobivajo zaviralce ACE, pri katerih se razvije zlatenica ali se izrazito poviša koncentracija jetrnih encimov, je treba zdravljenje z zaviralci ACE prekiniti in bolnike ustrezno zdravniško spremljati.

#### Peritonealna dializa

Uporaba lerkanidipina je bila pri bolnikih, ki se zdravijo s peritonealno dializo, povezana s pojavom motnosti peritonealne dializne raztopine. Vzrok za kalnost raztopine je povečana

koncentracija trigliceridov v peritonealni dializni raztopini. Mehanizem nastanka tega pojava je še neznan, motnost pa večinoma kmalu po prenehanju uporabe lerkanidipina izgine. Ker se motna peritonealna dializna raztopina lahko napačno razlaga kot peritonitis, kar vodi v nepotrebno hospitalizacijo in empirično dajanje antibiotikov, je zavedanje o možnosti nastanka tega pojava zelo pomembno.

#### Nevtropenija/agranulocitoza

Pri bolnikih, ki so dobivali zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih dejavnikov, ki bi lahko povzročili zaplete, se nevtropenija redko pojavi. Enalapril je treba uporabljati zelo previdno pri bolnikih s kolagensko žilno boleznijo, pri sočasnem zdravljenju z imunosupresivi, zdravljenju z alopurinolom ali prokainamidom ali pri kombinaciji teh dejavnikov, ki povzročajo zaplete, zlasti če bolniki že imajo zmanjšano delovanje ledvic. Pri nekaterih od teh bolnikov so se razvile hude okužbe, ki se v nekaterih primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če se enalapril uporablja pri teh bolnikih, se priporoča občasno spremljanje števila levkocitov, bolnikom pa je treba svetovati, naj zdravnika obvestijo o kakršnih koli znakih okužbe.

#### Preobčutljivost/angionevrotski edem

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralcem ACE, vključno z enalaprilom, so poročali o angionevrotskem edemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla. Ti učinki se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem. V takih primerih je treba zdravljenje z enalaprilom takoj prekiniti in začeti ustrezno spremljati bolnikovo stanje, tako da so simptomi popolnoma odpravljeni še pred odpustom bolnika iz bolnišnice. Tudi v primerih, ko se pojavi samo otekanje jezika brez dihalne stiske, bodo bolniki morda potrebovali daljše opazovanje, ker obstaja možnost, da zdravljenje z antihistaminiki in kortikosteroidi ne bo zadostovalo.

Zelo redko so poročali o smrtnih primerih zaradi angioedemov, povezanih z edemom grla ali jezika. Pri bolnikih, ki imajo edem jezika, glasilk ali grla, je verjetnejši pojav obstrukcije dihalnih poti, zlasti pri tistih, ki imajo v anamnezi kirurški poseg na dihalnih poteh.

Kadar so otečeni jezik, glotis ali grlo, kar bi lahko povzročilo zaporo dihalnih poti, je treba takoj začeti ustrezno zdravljenje. To lahko vključuje subkutano injiciranje raztopine adrenalina 1:1000 (od 0,3 do 0,5 ml) in/ali vzdrževanje prehodnosti dihalnih poti.

Pri bolnikih črne rase, ki so dobivali zaviralce ACE, so poročali o večji pojavnosti angioedema kot pri bolnikih drugih ras.

Tveganje za pojav angioedema med zdravljenjem z zaviralci ACE je večje pri bolnikih z angioedemom v anamnezi, ki ni bil povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem. Zdravljenja s kombinacijo sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku enalapрила. Zdravljenja z enalaprilom se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR - mammalian Target of Rapamycin) (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) ali vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (npr. otekanja dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) ali vildagliptina potrebna previdnost.

#### Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo na kožokrilce

Pri bolnikih, ki so med desenzibilizacijo s strupom kožokrilcev prejeli zaviralce ACE, je redko prišlo do življenjsko nevarnih anafilaktoidnih reakcij. Preprečili so jih tako, da so pred vsako desenzibilizacijo začasno prekinili zdravljenje z zaviralcem ACE.

#### Anafilaktoidne reakcije med aferezo LDL

Pri bolnikih, ki so med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstranovim sulfatom dobivali zaviralce ACE, so se redko pojavile življenjsko nevarne anafilaktoidne reakcije. Preprečili so jih tako, da so pred vsako aferezo začasno prekinili zdravljenje z zaviralcem ACE.

#### Hipoglikemija

Sladkornim bolnikom, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetiki ali inzulinom in začnejo zdravljenje z zaviralcem ACE, je treba naročiti, naj bodo zelo pozorni na morebitno hipoglikemijo, zlasti v prvem mesecu kombiniranega zdravljenja (glejte poglavje 4.5).

#### Kašelj

Pri uporabi zaviralcev ACE so poročali o kašlju. Zanj je značilno, da je neproduktiven, trdovraten in izgine po prekinitvi zdravljenja. Kašelj, ki nastane zaradi uporabe zaviralcev ACE, je treba obravnavati kot del diferencialne diagnoze kašlja.

#### Kirurški poseg/anestezija

Pri bolnikih, ki prestajajo večje kirurške posege, ali med anestezijo s sredstvi, ki povzročajo hipotenzijo, lahko enalapril zaradi kompenzacijskega izločanja renina prepreči nastajanje angiotenzina II. Če se pojavi hipotenzija in je videti, da jo povzroča opisani mehanizem, jo je mogoče odpraviti s povečanjem volumna.

#### Serumski kalij

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znoten. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in/ali pri bolnikih, ki jemljejo prehranska dopolnila s kalijem (vključno z nadomestki soli), diuretike, ki varčujejo s kalijem, trimetoprim ali kotrimoksazol, poznan tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol, in zlasti antagonist aldosterona ali antagonist angiotenzinskih receptorjev, pa se lahko pojavi hiperkaliemija. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagonist angiotenzinskih receptorjev uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

#### Litij

Kombinacija litija in enalapрила se v splošnem ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

#### Dvojno zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS)

Dokazano je, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojno zaviranje sistema RAAS s sočasno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena se zato ne priporoča (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če se presodi, da je zdravljenje z dvojnimi zaviranjem nujno potrebno, se mora uvesti pod nadzorom specialista ter ob pogostem natančnem spremljanju delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Zaviralci ACE in antagonist receptorjev angiotenzina II **se ne smejo sočasno uporabljati** pri bolnikih z diabetično nefropatijo.

#### Induktorji encima CYP3A4

Induktorji encima CYP3A4, kot so antikonvulzivi (npr. fenitoin, karbamazepin) in rifampicin, lahko znižajo vrednosti lerkandipina v plazmi in povzročijo manjšo učinkovitost lerkandipina od pričakovane (glejte poglavje 4.5).

#### Rasne razlike

Kot drugi zaviralci ACE utegne biti enalapril manj učinkovit pri zniževanju krvnega tlaka pri bolnikih črne rase kot pri pripadnikih drugih ras, morda zato, ker imajo bolniki črne rase z visokim krvnim tlakom pogosteje nizke koncentracije renina.

### Nosečnost

Uporaba zdravila Lercapressecomb med nosečnostjo se odsvetuje.

Zdravljenje z zaviralci ACE, kakršen je enalapril, se ne sme uvesti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti, razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Uporaba lerkanidipina se ne priporoča niti med nosečnostjo niti pri ženskah, ki bi lahko zanosile (glejte poglavje 4.6).

### Dojenje

Uporaba zdravila Lercapressecomb v obdobju dojenja se ne priporoča (glejte poglavje 4.6).

### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost te kombinacije pri otrocih še nista dokazani.

### Alkohol

Uživanje alkohola se odsvetuje, saj lahko poveča učinek vazodilatatornih zdravil, ki znižujejo krvni tlak (glejte poglavje 4.5).

### Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

### Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na eno tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Antihipertenzivni učinek zdravila Lercapressecomb se lahko poveča med jemanjem drugih zdravil, ki znižujejo krvni tlak, kot so diuretiki, zaviralci beta, zaviralci alfa in druge učinkovine.

Poleg tega so opazili tudi naslednje interakcije s posameznima sestavinama kombiniranega zdravila.

### ***Enalaprilijev maleat***

#### Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) ali vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

#### Dvojno zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS)

Podatki iz kliničnih preskušanj kažejo, da je dvojno zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS) pri sočasni uporabi zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezano z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, kot so hipotenzija, hiperkaliemija in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) v primerjavi z uporabo ene učinkovine, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

#### Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij

Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s cilazaprilom, lahko pojavi hiperkaliemija. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko povzročijo znatno povečanje kalija v serumu. Pri sočasni uporabi cilazaprila z drugimi zdravili, ki povečajo kalij v serumu, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), je potrebna previdnost, saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, podobno kot amilorid. Zato kombinacija enalaprila z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu.

#### Ciklosporin

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s ciklosporinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

#### Heparin

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s heparinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

#### Diuretiki (tiazidni ali diuretiki zanke)

Predhodno zdravljenje z velikimi odmerki diuretikov lahko ob uvedbi zdravljenja z enalaprilom povzroči hipovolemijo in tveganje za pojav hipotenzije (glejte poglavje 4.4). Hipotenzivni učinki se lahko zmanjšajo s prenehanjem uporabe diuretika, povečanjem volumna tekočin ali uživanja soli ali tako, da se zdravljenje začne z manjšim odmerkom enalaprila.

#### Druge antihipertenzivne učinkovine

Sočasna uporaba teh učinkovin lahko poveča hipotenzivne učinke enalaprila. Sočasna uporaba z nitroglicerinom ali drugimi nitrati ali vazodilatatorji lahko dodatno zniža krvni tlak.

#### Litij

Pri sočasni uporabi litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in toksičnosti. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov lahko še poviša vrednosti litija in poveča tveganje za toksičnost litija v kombinaciji z zaviralci ACE. Sočasna uporaba enalaprila in litija se ne priporoča, če pa je zdravljenje s kombinacijo nujno, je treba med zdravljenjem natančno spremljati koncentracije litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

#### Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki/narkotiki

Sočasna uporaba določenih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov z zaviralci ACE lahko povzroči dodatno znižanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

#### Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (COX-2)

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (zaviralci COX-2), lahko zmanjšajo učinek diuretikov in drugih antihipertenzivnih zdravil. Zato se lahko antihipertenzivni učinek antagonistov receptorjev angiotenzina II ali zaviralcev ACE zmanjša pri sočasni uporabi z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, vključno s selektivnimi zaviralci COX-2.

Sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil (vključno z zaviralci COX-2) in antagonistov receptorjev angiotenzina II ali zaviralcev ACE dodatno povečajo koncentracijo kalija v serumu in lahko poslabšajo delovanje ledvic. Ti učinki so navadno reverzibilni. Redko lahko pride do akutne odpovedi ledvic, zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, kot so starejši bolniki ali bolniki s pomanjkanjem tekočine, vključno s tistimi, ki se

zdravijo z diuretiki. Zato je treba to kombinacijo uporabljati previdno, zlasti pri bolnikih s poslabšanim delovanjem ledvic. Po začetku sočasnega zdravljenja in občasno pozneje je treba bolnike ustrezno hidrirati in spremljati delovanje ledvic.

#### Zlato

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z injekcijami zlata (natrijev aurotiomalat) in zaviralci ACE, vključno z enalaprilom, so redko poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi vključujejo rdečico obraza, navzeo, bruhanje in hipotenzijo).

#### Simpatikomimetiki

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE.

#### Antidiabetiki

Epidemiološke študije so pokazale, da lahko sočasno jemanje zaviralcev ACE in antidiabetikov (inzulinov, peroralnih hipoglikemikov) poveča učinek znižanja ravni glukoze v krvi in povzroči tveganje za hipoglikemijo. Videti je bilo, da je ta pojav verjetnejši v prvih tednih kombiniranega zdravljenja in pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

#### Alkohol

Alkohol poveča hipotenzivno delovanje zaviralcev ACE.

#### Acetilsalicilna kislina, trombolitiki in zaviralci beta

Enalapril se lahko varno uporablja skupaj z acetilsalicilno kislino (v odmerkih, ustreznih za kardiovaskularno profilakso), trombolitiki in zaviralci receptorjev beta.

### ***Lerkanidipin***

#### **Sočasna uporaba je kontraindicirana**

##### Zaviralci encima CYP3A4

Znano je, da se lerkanidipin presnavlja z encimom CYP3A4, zato lahko sočasno jemanje zaviralcev in induktorjev CYP3A4 vpliva na presnovo in izločanje lerkanidipina. Študija medsebojnega delovanja s ketokonazolom, ki je močan zaviralec CYP3A4, je pokazala izrazito povečanje koncentracije lerkanidipina v plazmi (15-kratno povečanje površine pod krivuljo plazemske koncentracije v času (AUC) in 8-kratno povečanje vrednosti  $C_{max}$  evtomera S-lerkanidipina).

Sočasnemu predpisovanju lerkanidipina in močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ketokonazola, itrakonazola, ritonavirja, eritromicina, troleandomicina, klaritromicina) se je treba izogibati (glejte poglavje 4.3).

#### Ciklosporin

Pri sočasnem jemanju so opazili povišane ravni lerkanidipina in ciklosporina v plazmi. Študija pri mladih zdravih prostovoljcih je pokazala, da v primeru, ko je bil ciklosporin odmerjen 3 ure po zaužitju lerkanidipina, ni prišlo do sprememb v koncentraciji lerkanidipina v plazmi, vendar se je vrednost AUC ciklosporina povečala za 27 %. Sočasno dajanje lerkanidipina in ciklosporina je povzročilo 3-kratno povišanje koncentracij lerkanidipina v plazmi in 21-odstotno povišanje vrednosti AUC ciklosporina.

Ciklosporin se ne sme dajati skupaj z lerkanidipinom (glejte poglavje 4.3).

#### Grenivke ali sok grenivk

Kot pri drugih dihidropiridinih lahko uživanje grenivke ali soka grenivk zavre presnovo lerkanidipina, kar poveča sistemsko razpoložljivost lerkanidipina in okrepi hipotenzivni učinek. Lerkanidipin se ne sme zaužiti skupaj z grenivko ali sokom grenivk (glejte poglavje 4.3).

#### **Sočasna uporaba ni priporočljiva**

##### Induktorji encima CYP3A4



Pri sočasni uporabi lerkanidipina z induktorji encima CYP3A4, kot so antikonvulzivi (npr. fenitoin, fenobarbital, karbamazepin) in rifampicin, je potrebna previdnost, saj se lahko antihipertenzivni učinek lerkanidipina zmanjša. Zato je treba krvni tlak preverjati še pogosteje kot običajno (glejte poglavje 4.4).

#### Alkohol

Uživanje alkohola se odsvetuje, saj lahko poveča učinek vazodilatatornih zdravil, ki znižujejo krvni tlak (glejte poglavje 4.4).

#### **Previdnostni ukrepi vključno s prilagoditvijo odmerka**

##### Substrati encima CYP3A4

Pri sočasnem predpisovanju lerkanidipina z drugimi substrati encima CYP3A4, kot so terfenadin, astemizol, antiaritmiki III. razreda, npr. amiodaron, kinidin in sotalol, je potrebna previdnost.

##### Midazolam

Pri starejših prostovoljcih je sočasno jemanje 20 mg peroralnega midazolama povečalo absorpcijo lerkanidipina (za približno 40 %) in zmanjšalo hitrost njegove absorpcije ( $t_{max}$  se je podaljšal z 1,75 na 3 ure). Sprememb v koncentraciji midazolama ni bilo.

##### Metoprolol

Pri sočasnem dajanju lerkanidipina z metoprololom, zaviralcem beta, ki se pretežno presnavlja v jetrih, se biološka uporabnost metoprolola ni spremenila, medtem ko se biološka uporabnost lerkanidipina zmanjša za 50 %. Ta učinek morda nastane zaradi zmanjšane pretoka krvi v jetrih, ki ga povzročijo zaviralci beta, zato se lahko pojavi tudi pri uporabi drugih zdravil iz te skupine. Uporaba lerkanidipina se sočasno lahko varno uporabi z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, vendar pa bo morda potrebna prilagoditev odmerka.

##### Digoksin

Sočasna uporaba 20 mg lerkanidipina pri bolnikih, ki se kronično zdravijo z  $\beta$ -metildigoksinom, ni pokazala znakov farmakokinetičnih interakcij. Opazili so sicer povprečno povečanje  $C_{max}$  digoksina za 33 %, pri čemer se vrednost AUC in ledvični očistek nista bistveno spremenila. Bolnike, ki se sočasno zdravijo z digoksinom, je treba skrbno opazovati zaradi pojava kliničnih znakov toksičnosti digoksina.

#### **Sočasna uporaba z drugimi zdravili**

##### Fluoksetin

Študija medsebojnega delovanja s fluoksetinom (zaviralcem encimov CYP2D6 in CYP3A4), ki so jo izvedli pri prostovoljcih, starih  $65 \pm 7$  let (povprečje  $\pm$  SD), ni pokazala klinično pomembnih sprememb v farmakokinetiki lerkanidipina.

##### Cimetidin

Sočasno dajanje 800 mg cimetidina dnevno ne povzroča bistvenih sprememb v plazemskih koncentracijah lerkanidipina, vendar je pri večjih odmerkih potrebna previdnost, saj se lahko poveča biološka uporabnost lerkanidipina in s tem njegov hipotenzivni učinek.

##### Simvastatin

Pri ponavljajočem se sočasnem odmerjanju 20 mg lerkanidipina in 40 mg simvastatina se vrednost AUC lerkanidipina ni bistveno spremenila, medtem ko se je AUC simvastatina povečala za 56 % in AUC njegovega glavnega aktivnega presnovka,  $\beta$ -hidroksi kisline, za 28 %. Ni verjetno, da bi bile te spremembe klinično pomembne. Če se jemlje lerkanidipin zjutraj in simvastatin zvečer, kot je za takšno zdravilo indicirano, ni pričakovati medsebojnega delovanja.

##### Varfarin

Sočasno dajanje 20 mg lerkanidipina zdravim prostovoljcem na tešče ni spremenilo

farmakokinetike varfarina.

#### Diuretiki in zaviralci ACE

Sočasna uporaba lerkandipina z diuretiki in zaviralci ACE je bila varna.

#### Druga zdravila z delovanjem na krvni tlak

Kot pri drugih zdravilih za zdravljenje povišanega krvnega tlaka je večji hipotenzivni učinek moč opaziti, kadar se lerkandipin daje skupaj z drugimi zdravili, ki vplivajo na krvni tlak, kot so zaviralci receptorjev alfa za zdravljenje urinarnih simptomov, triciklični antidepresivi, nevroleptiki. Nasprotno je zmanjšan hipotenzivni učinek moč opaziti ob sočasni uporabi kortikosteroidnih zdravil.

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

##### *Za enalapril*

Uporaba zaviralcev ACE (enalaprila) v prvem trimesečju nosečnosti se ne priporoča (glejte poglavje 4.4). Uporaba zaviralcev ACE (enalaprila) je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni mogoče izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti, razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti pri ljudeh lahko povzroči fetotoksične učinke (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3). Pri materi se lahko razvije oligohidramnij, ki je verjetno posledica zmanjšanja delovanja plodovih ledvic, kar lahko povzroči kontrakturo okončin, deformacije lobanje in obraza ter hipoplazijo pljuč. Pri izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic. Dojenčke, katerih matere so se zdravile z zaviralci ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

##### *Za lerkandipin*

Podatki o uporabi lerkandipina pri nosečnicah niso na voljo. Študije na živalih niso pokazale teratogenih učinkov (glejte poglavje 5.3), vendar so jih opazili z drugimi spojinami dihidropiridina.

Uporaba lerkandipina pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

##### *Za kombinacijo enalapril in lerkandipina*

O uporabi enalaprilijevega maleata/lerkandipinijevega klorida pri nosečnicah ni podatkov ali pa jih je malo. Študije na živalih niso dale zadostnih podatkov o reproduktivni toksičnosti (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Lercapressecomb se ne sme uporabljati v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti. V prvem trimesečju nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, se zdravilo ne priporoča.

#### Dojenje

##### *Za enalapril*

Maloštevilni farmakokinetični podatki kažejo zelo nizke koncentracije v materinem mleku (glejte poglavje 5.2). Čeprav kaže, da te koncentracije niso klinično pomembne, se uporaba enalapрила med dojenjem ne priporoča pri nedonošenčkih in prvih nekaj tednov po porodu zaradi hipotetičnega tveganja za kardiovaskularne učinke in učinke na ledvice ter zaradi pomanjkanja kliničnih izkušenj. Če je dojenček starejši, se lahko pretehta uporaba enalapрила pri doječi materi, če je takšno zdravljenje nujno za mater in se otroka opazuje zaradi pojava morebitnih neželenih učinkov.

#### *Za lerkaniđipin*

Ni znano, ali se pri ljudeh lerkaniđipin/njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za novorojenčke/otroke ni mogoče izključiti. Lerkaniđipin se v času dojenja ne sme uporabljati.

#### *Za kombinacijo enalapрила in lerkaniđipina*

Glede na zgoraj navedeno se uporaba zdravila Lercapressecomb med dojenjem ne priporoča.

### Plodnost

Kliničnih podatkov o uporabi lerkaniđipina ni. Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemičnih spremembah v glavah spermatozov, kar lahko škodljivo vpliva na oploditev. V primerih, kjer je večkratna oploditev *in vitro* neuspešna in kjer za to ni druge razlage, je treba pomisliti tudi na možnost, da so vzrok za to zaviralci kalcijevih kanalčkov.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev**

Zdravilo Lercapressecomb ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa je potrebna previdnost, saj se lahko pojavijo omotica, astenija, utrujenost in v redkih primerih zaspanost (glejte poglavje 4.8).

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila Lercapressecomb je bila ocenjena v petih dvojno slepih nadzorovanih kliničnih študijah in v dveh dolgoročnih odprtih fazah podaljšanja. Skupno je 1141 bolnikov prejelo zdravilo Lercapressecomb v odmerku 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg in 20 mg/20 mg. Neželeni učinki, ugotovljeni pri kombiniranem zdravljenju, so bili podobni tistim, ki so jih že opazili pri samostojni uporabi ene ali druge učinkovine. Najpogosteje opisani neželeni učinki med zdravljenjem z zdravilom Lercapressecomb so bili kašelj (4,03 %), omotica (1,67 %) in glavobol (1,67 %).

##### Povzetek neželenih učinkov v obliki preglednice

V spodnji preglednici so po organskem sistemu in pogostnosti MedDRA naštetih neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah z zdravilom Lercapressecomb v odmerku 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg in 20 mg/20 mg in za katere obstaja razumna vzročna povezava: zelo pogosti ( $\square\square 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	
Občasni:	trombocitopenija
Redki:	znižanje vrednosti hemoglobina

<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
Redki:	preobčutljivost
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
Občasni:	hiperkaliemija
<b>Psihiatrične motnje</b>	
Občasni:	anksioznost
<b>Bolezni živčevja</b>	
Pogosti:	omotica, glavobol
Občasni:	posturalna omotica
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	
Občasni:	vrtočlavica
Redki:	tinitus
<b>Srčne bolezni</b>	
Občasni:	tahikardija, palpitacije
<b>Žilne bolezni</b>	
Občasni:	rdečica, hipotenzija
Redki:	cirkulatorni kolaps
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	
Pogosti:	kašelj
Redki:	suho grlo, bolečina v ustih in žrelu
<b>Bolezni prebavil</b>	
Občasni:	bolečine v trebuhu, zaprtost, navzea
Redki:	dispepsija, edem ustnic, spremembe na jeziku, driska, suha usta, gingivitis
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	
Občasni:	zvišane vrednosti ALT, zvišane vrednosti AST
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
Občasni:	eritem
Redki:	angioedem, oteklost obraza, dermatitis, izpuščaj, urtikarija
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	
Občasni:	artralgija
<b>Bolezni sečil</b>	
Občasni:	polakisurija
Redki:	nokturija, poliurija
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	
Redki:	erektilna disfunkcija
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
Občasni:	astenija, utrujenost, občutek vročine, periferni edem

*Neželeni učinki, ki so se pojavili samo pri enem bolniku, so naštet med redkimi učinki.*

Dodatne informacije o posameznih učinkovinah

Neželeni učinki, o katerih so v preteklosti poročali pri uporabi samo ene od učinkovin (enalaprila ali lerkandipina), se lahko pojavijo tudi med zdravljenjem z zdravilom Lercapressecomb, tudi če jih v kliničnih preskušanjih ali obdobju trženja zdravila niso opazili.

Samo enalapril

Med neželenimi učinki, o katerih poročajo v zvezi z enalaprilom, so:

*Bolezni krvi in limfatičnega sistema*

Občasni: anemija (vključno z aplastično in hemolitično anemijo)

Redki: nevtropenija, znižanje koncentracije hemoglobina, zmanjšan hematokrit, trombocitopenija, agranulocitoza, depresija kostnega mozga, pancitopenija, limfadenopatija, avtoimunske bolezni

#### *Bolezni endokrinega sistema*

Neznana pogostnost: sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)

#### *Presnovne in prehranske motnje*

Občasni: hipoglikemija (glejte poglavje 4.4).

#### *Psihiatrične motnje*

Pogosti: depresija

Občasni: zmedenost, živčnost, nespečnost

Redki: nenavadne sanje, motnje spanja

#### *Bolezni živčevja*

Zelo pogosti: omotičnost

Pogosti: glavobol, sinkopa, sprememba okušanja

Občasni: zaspanost, parestezija, vrtoglavica

#### *Očesne bolezni*

Zelo pogosti: zamegljen vid

#### *Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta*

Občasni: tinitus

#### *Srčne bolezni*

Pogosti: bolečina v prsnem košu, motnje srčnega ritma, angina pectoris, tahikardija

Občasni: palpitacije, miokardni infarkt ali cerebrovaskularni dogodek\*, verjetno kot posledica čezmerne hipotenzije pri bolnikih z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.4)

\* Incidenca je bila primerljiva s tisto v skupinah s placebom in v aktivnih kontrolnih skupinah v kliničnih preskušanjih.

#### *Žilne bolezni*

Pogosti: hipotenzija (vključno z ortostatsko hipotenzijo)

Občasni: rdečica, ortostatska hipotenzija

Redki: Raynaudov fenomen

#### *Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*

Zelo pogosti: kašelj

Pogosti: dispneja

Občasni: rinoreja, bolečine v grlu in hripavost, bronhospazem/astma

Redki: pljučni infiltrati, rinitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pljučnica

#### *Bolezni prebavil*

Zelo pogosti: navzea

Pogosti: driska, bolečine v trebuhu

Občasni: ileus, pankreatitis, bruhanje, dispepsija, zaprtost, anoreksija, draženje želodca, suha usta, peptični ulkus

Redki: stomatitis/aftozne razjede, glositis

Zelo redki: intestinalni angioedem

#### *Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

Redki: odpoved jeter, hepatitis – hepatocelularni ali holestatični, hepatitis, ki vključuje nekrozo, holestaza (vključno z zlatenico)

#### *Bolezni kože in podkožja*

Pogosti: izpuščaj, preobčutljivost/angionevrotični edem – poročali so o angionevrotičnem edemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.4)

Občasni: diaforeza, pruritus, urtikarija, alopecija

Redki: multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, eksfoliativni dermatitis, toksična epidermalna nekroliza, pemfigus, eritrodermija

Poročali so o skupini simptomov, v katerega lahko spadajo nekateri ali vsi naslednji simptomi: zvišana telesna temperatura, serozitis, vaskulitis, mialgija/miozitis, artralgijska/artritis, pozitiven rezultat testa ANA, povečana koncentracija ESR, eozinofilija in levkocitoza. Lahko se pojavijo izpuščaj, preobčutljivost za svetlobo ali drugi dermatološki simptomi.

#### *Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*

Občasni: mišični krči

#### *Bolezni sečil*

Občasni: okvara ledvic, odpoved ledvic, proteinurija

Redki: oligurija

#### *Motnje reprodukcije in dojk*

Občasni: impotenca

Redki: ginekomastija

#### *Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*

Zelo pogosti: astenija

Pogosti: utrujenost

Občasni: splošno slabo počutje, zvišana telesna temperatura

#### *Preiskave*

Pogosti: hiperkaliemija, povišanje koncentracije kreatinina v serumu

Občasni: povišanje ravni sečninskega dušika v krvi, hiponatriemija

Redki: povišanje ravni jetrnih encimov, povišanje ravni bilirubina v serumu

#### *Samo lerkamidipin*

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali v kliničnih preskušanjih in po prihodu zdravila na trg, so bili periferni edem, glavobol, rdečica, tahikardija in palpitacije.

#### *Bolezni imunskega sistema*

Redki: preobčutljivost

#### *Bolezni živčevja*

Pogosti: glavobol

Občasni: omotica

Redki: zaspanost, sinkopa

#### *Srčne bolezni*

Pogosti: tahikardija, palpitacije

Redki: angina pectoris

#### *Žilne bolezni*

Pogosti: rdečica

Občasni: hipotenzija

#### *Bolezni prebavil*

Občasni: navzea, dispepsija, bolečine v zgornjem delu trebuha

Redki: bruhanje, diareja  
Neznana pogostnost: hipertrofija dlesni, motnost peritonealne dializne raztopine<sup>1</sup>

*Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

Neznana pogostnost: povečanje ravni jetrnih transaminaz v serumu<sup>1</sup>

*Bolezni kože in podkožja*

Občasni: izpuščaji, pruritus

Redki: urtikarija

Neznana pogostnost: angioedem<sup>1</sup>

*Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*

Občasni: mialgija

*Bolezni sečil*

Občasni: poliurija

Redki: polakiurija

*Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*

Pogosti: periferni edem

Občasni: astenija, utrujenost

Redki: bolečina v prsih

<sup>1</sup> neželeni učinki iz spontanih poročil iz obdobja po začetku trženja zdravila

Nekateri dihidropiridini lahko v redkih primerih povzročijo bolečine prekordija ali angino pectoris. Zelo redko se lahko pri bolnikih z obstoječo angino pectoris pojavijo povečana frekvenca, trajanje ali resnost teh napadov. V posameznih primerih lahko nastopi miokardni infarkt.

Ni videti, da bi imel lerkanidipin neželene učinke na koncentracijo sladkorja v krvi ali na ravni lipidov v serumu.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (8) 2000 500

Faks: +386 (8) 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V obdobju po začetku trženja zdravila so poročali o nekaj primerih namernega prevelikega odmerjanja z enalaprilom in lerkanidipinom v odmerkih od 100 do 1000 mg, zaradi katerega je bila potrebna hospitalizacija. Opisani simptomi (znižanje sistoličnega krvnega tlaka, bradikardija, nemir, zaspanost in bolečine v ledvenem predelu) bi lahko bili tudi posledica sočasne uporabe velikih odmerkov drugih zdravil (npr. zaviralcev beta).

Znaki prevelikega odmerjanja s samim enalaprilom ali lerkanidipinom

Najpomembnejši znaki pri prevelikem odmerjanju enalapрила, o katerih so poročali do zdaj, so

izrazita hipotenzija (z začetkom okoli šest ur po zaužitju tablet), sočasno z zaviranjem sistema renin-angiotenzin in stuporjem. Simptomi prevelikega odmerjanja zaviralcev ACE lahko vključujejo cirkulacijski šok, motnje elektrolitov, odpoved ledvic, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitacije, bradikardijo, omotico, anksioznost in kašelj. Po zaužitju 300 mg enalaprilata so poročali o 100-krat višjih in po zaužitju 440 mg o 200-krat višjih serumskih ravneh enalaprilata glede na običajne ravni po terapevtskih odmerkih.

Kot pri drugih dihidropiridinih preveliko odmerjanje lerkandipina vodi v čezmerno periferno vazodilatacijo z izrazito hipotenzijo in refleksno tahikardijo. Pri zelo visokih odmerkih pa se periferna selektivnost lahko izgubi, kar povzroči bradikardijo in negativni inotropni učinek. Najpogostejši neželeni učinki, povezani s prevelikim odmerjanjem, so bili hipotenzija, omotičnost, glavobol in palpitacije.

#### Zdravljenje pri prevelikem odmerjanju samega enalaprilata ali lerkandipina

Priporočeno zdravljenje prevelikega odmerjanja enalaprilata je intravenska infuzija fiziološke raztopine. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v položaj za šok. V poštev prideta tudi zdravljenje z infuzijo angiotenzina II in/ali intravenska uporaba kateholaminov, če sta na voljo. Če so bile tablete zaužite pred kratkim, je treba uporabiti ukrepe za odstranitev enalaprilovega maleata (npr. bruhanje, izpiranje želodca, dajanje absorbentov ali natrijevega sulfata). Enalaprilat se lahko odstrani iz krvnega obtoka s hemodializo (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z bradikardijo, ki se ne odziva na zdravljenje, je indicirana uporaba srčnega spodbujevalnika. Nenehno je treba spremljati vitalne znake ter koncentracijo elektrolitov in kreatinina v serumu.

Ob uporabi lerkandipina klinično pomembna hipotenzija zahteva aktivno kardiovaskularno podporo vključno s pogostim spremljanjem delovanja srca in dihanja, dvigom okončin in spremljanjem volumna tekočine v obtočilih in izločanja urina. Glede na podaljšan farmakološki učinek lerkandipina je nujno potrebno kardiovaskularno stanje bolnikov, ki so vzeli prevelik odmerek, spremljati vsaj 24 ur. Ker se zdravilo močno veže na beljakovine, ni verjetno, da bi bila dializa učinkovita. Bolnike, pri katerih se predvideva zmerna do huda zastrupitev, je treba opazovati v enoti intenzivne nege.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci angiotenzinske konvertaze in zaviralci kalcijevih kanalčkov: enalapril in lerkandipin.

Oznaka ATC: C09BB02

Zdravilo Lercapressecomb je fiksna kombinacija zaviralca ACE (enalapril) in zaviralca kalcijevih kanalčkov (lerkandipin), dveh antihipertenzivnih učinkovin z dopolnilnima mehanizmoma delovanja za urejanje krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo.

#### Enalapril

Enalapriljev maleat je maleatna sol enalaprilata, derivat dveh aminokislin, L-alanina in L-prolina. Angiotenzin-konvertaza (ACE) je peptidil dipeptidaza, ki katalizira pretvorbo angiotenzina I v vazopresorno snov angiotenzin II. Po absorpciji se enalapril hidrolizira v enalaprilat, ki zavira ACE. Zaradi zaviranja ACE se zmanjša vsebnost angiotenzina II v plazmi, kar poveča aktivnost renina v plazmi (ker ni več negativne povratne zveze sproščanja renina) in zmanjša izločanje aldosterona.

Ker je ACE identičen kininazi II, lahko enalapril zavira tudi razgradnjo bradikininina, ki je močan vazodepresorni peptid. Vendar pa vloga tega mehanizma pri terapevtskih učinkih enalaprilata še ni pojasnjena.



Čeprav se mehanizem, prek katerega enalapril znižuje krvni tlak, pripisuje predvsem supresiji reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskega sistema, deluje enalapril antihipertenzivno tudi pri bolnikih z nizkimi koncentracijami renina.

Dajanje enalapriila hipertenzivnim bolnikom zmanjšuje krvni tlak sede in stoje, brez znatnega povišanja srčne frekvence.

Simptomatska posturalna hipotenzija je redka. Pri nekaterih bolnikih je lahko za znižanje krvnega tlaka na optimalno vrednost potrebno večtedensko zdravljenje. Nenadna prekinitve uporabe enalaprilijevega maleata ni povezana s hitrim povišanjem krvnega tlaka.

Učinkovito zaviranje aktivnosti ACE se navadno pojavi od 2 do 4 ure po peroralni uporabi enega odmerka enalapriila. Začetek antihipertenzivnega učinka je navadno opazen po eni uri, največje znižanje krvnega tlaka pa od 4 do 6 ur po uporabi. Trajanje učinka je odvisno od odmerka. Dokazano je, da pri uporabi priporočenih odmerkov antihipertenzivni in hemodinamski učinki trajajo najmanj 24 ur.

Pri hemodinamičnih študijah pri bolnikih z esencialno hipertenzijo je znižanje krvnega tlaka spremljalo zmanjšanje perifernega arterijskega upora in povečanje moči srčnega iztisa. Srčni utrip se je spremenil malo ali sploh ne. Po uporabi enalapriila se je povečal ledvični krvni pretok, medtem ko se hitrost glomerulne filtracije ni spremenila. Ni bilo znakov zadrževanja natrija ali vode. Vendar se je pri bolnikih, ki so imeli pred zdravljenjem počasnejšo glomerulno filtracijo, ta navadno pospešila.

V kratkotrajnih kliničnih študijah so pri diabetikih in nediabetikih z boleznijo ledvic po zaužitju enalapriila opazili zmanjšanje albuminurije ter izločanja IgG in skupnih proteinov z urinom.

Kombinacijo zaviralca ACE in antagonista receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, nadzorovanih preskušanjih ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih z anamnezo kardiovaskularne bolezni ali cerebrovaskularne bolezni ali s sladkorno boleznijo tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov in umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazili povečano tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Glede na njihove podobne farmakodinamične lastnosti so ti rezultati pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II.

Zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina II se zato ne smejo sočasno uporabljati pri bolnikih z diabetično nefropatijo.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, boleznijo srca in ožilja ali obojim. Študija se je predčasno končala zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in ledvična disfunkcija) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

### Lerkanidipin

Lerkanidipin je kalcijev antagonist dihidropiridinske skupine ter zavira vstop kalcija skozi

membrano v srčne in gladke mišice. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja temelji na neposrednem relaksacijskem učinku na žilne gladke mišice, s čimer se zmanjša skupni periferni upor. Zaradi visokega koeficienta membranske porazdelitve ima lerkandipin dolgotrajno antihipertenzivno delovanje kljub kratkemu farmakokinetičnemu razpolovnemu času in zaradi svoje velike žilne selektivnosti nima negativnih inotropnih učinkov.

Ker povzroča lerkandipin postopno širjenje žil, so pri hipertenzivnih bolnikih redko opazili akutno hipotenzijo z refleksno tahikardijo.

Kot pri drugih asimetričnih 1,4-dihidropiridinih je za antihipertenzivno delovanje lerkandipina pretežno odgovoren (S)-enantiomer.

#### Enalapril/lerkandipin

Kombinacija teh učinkovin ima aditivni učinek in znižuje krvni tlak bolj kot posamezni sestavini sami.

##### - Lercapressecomb 10 mg/10 mg

V osrednjem, dopolnjenem, dvojno slepem kliničnem preskušanju III. faze, ki so ga izvajali pri 342 bolnikih, ki se niso odzivali na 10 mg lerkandipina (opredeljeno kot diastolični krvni tlak sede (SDBP) 95–114 in sistolični krvni tlak sede (SSBP) 140–189 mmHg), je bilo zmanjšanje SSBP za 5,4 mmHg večje s kombinacijo 10 mg enalapрила/10 mg lerkandipina kot samo z 10 mg lerkandipina po 12 tednih dvojno slepega zdravljenja (–7,7 mmHg v primerjavi z –2,3 mmHg,  $p < 0,001$ ). Tudi zmanjšanje minimalnega SDBP je bilo za 2,8 mmHg večje s kombinacijo v primerjavi z monoterapijo (–7,1 mmHg v primerjavi z –4,3 mmHg,  $p < 0,001$ ). Stopnje odziva so bile znatno višje pri kombiniranem zdravljenju v primerjavi z monoterapijo: 41 % v primerjavi s 24 % ( $p < 0,001$ ) za SSBP in 35 % v primerjavi s 24 % ( $p = 0,032$ ) za SDBP. S kombiniranim zdravljenjem sta se SSBP in SDBP normalizirala pri znatno večjem odstotku bolnikov (39 % v primerjavi z 22 %,  $p < 0,001$  za SSBP in 29 % v primerjavi z 19 %,  $p = 0,023$  za SDBP) v primerjavi z bolniki na monoterapiji. V nadaljevanju te dolgoročne odprte študije je bilo mogoče titriranje na kombinacijo 20 mg enalapрила/10 mg lerkandipina, če je krvni tlak ostal  $> 140/90$  mmHg: do titriranja je prišlo pri 133/221 bolnikih in SDBP se je po titriranju v 1/3 teh primerov popravil.

##### - Lercapressecomb 20 mg/10 mg

V osrednjem, dopolnjenem, dvojno slepem kliničnem preskušanju III. faze, ki so ga izvajali pri 327 bolnikih, ki se niso odzivali na 20 mg lerkandipina (opredeljeno kot diastolični krvni tlak sede (SDBP) 95–114 in sistolični krvni tlak sede (SSBP) 140–189 mmHg), so bile s kombinacijo 20 mg enalapрила/10 mg lerkandipina dosežene pomembno nižje najnižje vrednosti SSBP (–9,8 v primerjavi z –6,7 mmHg,  $p = 0,013$ ) in SDBP (–9,2 v primerjavi z –7,5 mmHg,  $p = 0,015$ ) kot pri monoterapiji. Delež odziva pri kombiniranem zdravljenju ni bil bistveno višji kot pri monoterapiji (53 % v primerjavi s 43 %,  $p = 0,076$  za SDBP in 41 % v primerjavi s 33 %,  $p = 0,116$  za SSBP) in normalizacije SDBP ni bilo pri bistveno večjem odstotku bolnikov na kombiniranem zdravljenju (48 % v primerjavi s 37 %,  $p = 0,055$ ) in z SSBP (33 % proti 28 %,  $p = 0,325$ ) v primerjavi z bolniki na monoterapiji.

##### - Lercapressecomb 20 mg/20 mg

V randomizirani dvojno slepi študiji s faktorsko zasnovano, nadzorovani s placebom in aktivno kontrolo, opravljeni pri 1039 bolnikih z zmerno hipertenzijo (opredeljeno kot diastolični krvni tlak sede v ambulanti (SDBP) 100–109 mmHg, sistolični krvni tlak sede (SSBP)  $< 180$  mmHg in diastolični krvni tlak doma (DBP)  $\geq 85$  mmHg), so bolniki, ki so dobivali enalapril 20 mg/lerkandipin 20 mg dosegli bistveno večje znižanje SDBP in SSBP v ambulanti in doma v primerjavi s placebom ( $p < 0,001$ ). Med kombiniranim zdravljenjem z odmerki 20 mg/20 mg so opazili klinično pomembne razlike v spremembi najnižje vrednosti SDBP v ambulanti glede na izhodišče (–15,2 mmHg,  $n = 113$ ) v primerjavi s samim enalaprilom v odmerku 20 mg (–11,3 mmHg,  $p = 0,004$ ,  $n = 113$ ) ali samim lerkandipinom v odmerku 20 mg (–13,0 mmHg,  $p = 0,092$ ,  $n = 113$ ). Med zdravljenjem s kombinacijo 20 mg/20 mg so opazili tudi

klinično pomembne spremembe najnižje vrednosti SSBP v ambulantni glede na izhodišče (–19,2 mmHg) v primerjavi s samim lerkanihidipinom v odmerku 20 mg (–13,0 mmHg,  $P = 0,002$ ) ali samim enalaprilom v odmerku 20 mg (–15,3 mmHg,  $P = 0,055$ ). Klinično pomembne razlike so opazili tudi v doma izmerjenih vrednostih SBP in DBP. Pri kombiniranem zdravljenju z odmerki 20 mg/20 mg so opazili pomembno povečanje stopnje odzivnih bolnikov, kar zadeva SDBP (75 %) in SSBP (71 %), v primerjavi s placebo ( $p < 0,001$ ) in obema monoterapijama ( $P < 0,01$ ). Normalizacija krvnega tlaka je bila dosežena pri večjem odstotku bolnikov, ki so prejeli kombinacijo zdravil 20 mg/20 mg (42 %), v primerjavi s tistimi, ki so dobivali placebo (22 %).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri sočasni uporabi enalapрила in lerkanihidipina niso opazili farmakokinetičnega medsebojnega delovanja.

### Farmakokinetika enalapрила

#### Absorpcija

Po peroralni uporabi se enalapril hitro absorbira in doseže največje koncentracije v serumu v eni uri. Na podlagi pojavnosti v urinu je obseg absorpcije enalapрила iz peroralnega enalaprilijevega maleata približno 60 %. Prisotnost hrane v prebavilih ne vpliva na absorpcijo peroralnega enalapрила.

#### Porazdelitev

Po absorpciji se peroralno odmerjeni enalapril hitro in obsežno hidrolizira v enalaprilat, ki je močan zaviralec angiotenzinske konvertaze. Največje koncentracije enalaprilata v serumu so dosežene v približno 4 urah po peroralnem jemanju enalapрила. Efektivni razpolovni čas kopičenja enalaprilata po več peroralnih odmerkih enalapрила je 11 ur. Pri osebah z normalnim delovanjem ledvic so stalne koncentracije enalaprilata v serumu dosežene po štirih dneh zdravljenja.

V razponu terapevtsko pomembnih koncentracij stopnja vezave enalaprilata na humane plazemske proteine ne preseže 60 %.

#### Biotransformacija

Razen pretvorbe v enalaprilat ni dokazov za pomembno presnovo enalapрила.

#### Izl očanje

Enalaprilat se v glavnem izloča skozi ledvice. Glavni sestavini v urinu sta enalaprilat, ki predstavlja približno 40 % odmerka, in nespremenjeni enalapril (približno 20 %).

#### Okvara ledvic

Pri bolnikih z ledvično insuficienco je izpostavljenost enalaprilu in enalaprilatu večja. Po 5 mg odmerku enkrat dnevno je bila vrednost AUC enalaprilata v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z blago do zmerno ledvično insuficienco (kreatininski očistek 40–60 ml/min) približno dvakrat večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Pri hudi okvari ledvic (kreatininski očistek  $\leq 30$  ml/min) se je vrednost AUC povečala za približno 8-krat. Pri tej stopnji ledvične insuficience je efektivni razpolovni čas enalaprilata pri ponavljajočih se odmerkih enalaprilijevega maleata podaljšan, čas do vzpostavitve stanja dinamičnega ravnovesja pa daljši (glejte poglavje 4.2).

Enalaprilat se lahko iz krvnega obtoka odstrani s hemodializo. Dializni očistek je 62 ml/min.

#### Dojenje

Po enkratnem 20 mg peroralnem odmerku pri petih porodnicah je bila v 4 do 6 urah po zaužitju odmerka povprečna največja koncentracija enalapрила v mleku 1,7  $\mu\text{g/l}$  (v razponu od 0,54 do 5,9  $\mu\text{g/l}$ ). Povprečna največja koncentracija enalaprilata je bila 1,7  $\mu\text{g/l}$  (v razponu od 1,2 do 2,3  $\mu\text{g/l}$ ); v 24-urnem obdobju so bile največje koncentracije dosežene ob različnem času. Na podlagi podatkov o največji koncentraciji v mleku lahko ocenimo, da bi bila največja količina, ki bi jo zaužil dojenček, ki se hrani samo z materinim mlekom, približno 0,16 %

materinega odmerka, ki je prilagojen glede na njeno telesno maso. Pri ženski, ki je 11 mesecev peroralno jemala 10 mg enalapril dneвно, je bila največja koncentracija enalapril v mleku dosežena 4 ure po zaužitju in je bila 2 µg/l, medtem ko je bila največja koncentracija enalaprilata 0,75 µg/l in je bila dosežena približno 9 ur po zaužitju odmerka. Skupna količina enalapril v mleku, ki so jo izmerili v 24-urnem obdobju, je bila 1,44 µg/l mleka, skupna količina enalaprilata pa 0,63 µg/l mleka. Pri materi, ki je vzela enkratni 5 mg odmerek enalapril, in pri dveh materah, ki sta vzeli 10 mg odmerek, 4 ure po zaužitju enalaprilata v mleku niso zaznali (< 0,2 µg/l); koncentracije enalapril niso določali.

### Farmakokinetika lerkandipina

#### Absorpcija

Lerkandipin se popolnoma absorbira po peroralnem dajanju in doseže najvišjo koncentracijo v plazmi po približno 1,5–3 urah.

Oba enantiomera lerkandipina kažeta podoben profil koncentracije v plazmi: čas do največje koncentracije v plazmi je enak, največja koncentracija v plazmi in AUC sta povprečno 1,2-krat višji za (S)-enantiomer. Razpolovni čas izločanja teh dveh enantiomerov je v bistvu enak. *In vivo* niso opazili medsebojne pretvorbe teh enantiomerov.

Zaradi obsežne presnove pri prvem prehodu skozi jetra je absolutna biološka uporabnost peroralnega lerkandipina po zaužitju s hrano približno 10 %. Vendar pa se biološka uporabnost pri zdravih prostovoljcih po zaužitju na tešče zmanjša na 1/3.

Peroralna razpoložljivost lerkandipina se poveča za 4-krat, če se zaužije do 2 uri po obroku z veliko maščobami. Zato je treba zdravilo vzeti pred obroki.

#### Porazdelitev

Porazdelitev iz plazme v tkiva in organe je hitra in obsežna.

Več kot 98 % lerkandipina se veže na plazemske beljakovine. Ker se ravni beljakovin v plazmi zmanjšajo pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali jeter, je lahko prosta frakcija zdravila večja.

#### Biotransformacija

Lerkandipin se obsežno presnavlja s CYP3A4; prvotne učinkovine ni najti niti v urinu niti v blatu. Pretvori se pretežno v neaktivne presnovke, približno 50 % odmerka pa se izloči z urinom.

Poskusi *in vitro* z mikrosomi človeških jeter so pokazali, da lerkandipin rahlo zavira encima CYP3A4 in CYP2D6 pri koncentracijah, ki so 160-krat in 40-krat višje, kot so najvišje koncentracije v plazmi, dosežene po dajanju 20 mg odmerka.

Študije medsebojnega delovanja pri ljudeh so pokazale, da lerkandipin ne spreminja plazemske koncentracije midazolama, ki je tipični substrat CYP3A4, ali metoprolola, ki je tipični substrat CYP2D6. Zato se ne pričakuje, da bi lerkandipin v terapevtskih odmerkih zaviral biološko transformacijo zdravil, ki jih presnavljata CYP3A4 ali CYP2D6.

#### Izločanje

Izločanje poteka pretežno z biotransformacijo.

Izračunali so, da je povprečni končni razpolovni čas izločanja 8–10 ur; zaradi visoke vezave na lipidne membrane pa terapevtski učinek traja 24 ur. Po večkratnih odmerkih niso opazili kopičenja.

#### Linearnost/nelinearnost

Plazemske koncentracije po peroralnem jemanju lerkandipina niso neposredno sorazmerne z odmerkom (nelinearna kinetika). Po 10, 20 ali 40 mg so bile največje koncentracije v plazmi v

razmerju 1:3:8 in površine pod krivuljo plazemske koncentracije po času v razmerju 1:4:18, kar kaže na progresivno nasičenje presnove prvega prehoda. Razpoložljivost raste z večanjem odmerka.

#### Posebne populacije

Ugotovili so, da je farmakokinetično vedenje lerkanidipina pri starejših bolnikih in pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ali blago do zmerno okvaro jeter podobno vedenju, ki so ga opazili pri splošni populaciji bolnikov. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali bolnikih na dializi je bila koncentracija zdravila višja (približno 70 %). Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter se sistemska biološka uporabnost lerkanidipina verjetno poveča, ker se zdravilo navadno obsežno presnavlja v jetrih.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

#### Kombinacija enalapрила in lerkanidipina

Potencialno toksičnost fiksne kombinacije enalapрила in lerkanidipina so preučili na podganah po peroralnem dajanju, ki je trajalo do 3 mesece, in z dvema testoma genotoksičnosti. Kombinacija ni spremenila toksikološkega profila posameznih učinkovin.

Podatki v nadaljevanju veljajo za posamezni učinkovini – enalapril in lerkanidipin.

#### Enalapril

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije reproduktivne toksičnosti so pokazale, da enalapril nima učinkov na plodnost ali razmnoževanje pri podganah in da ni teratogen. V študiji, v kateri so podganjim samicam dajali odmerke od časa pred parjenjem do konca brejosti, je bila med dojenjem pri mladičih umrljivost večja. Dokazano je bilo, da učinkovina prehaja skozi placento in se izloča v mleko. Dokazano je, da zaviralci angiotenzinske konvertaze kot skupina povzročajo neželene učinke na pozen razvoj plodu, kar povzroči smrt plodu ali prirojene okvare, ki prizadenejo zlasti lobanjo. Poročali so tudi o fetotoksičnosti, zaostali rasti v maternici in odprtem arterioznem duktusu. Menijo, da so razvojne anomalije delno posledica neposrednega delovanja zaviralcev ACE na reninski-angiotenzinski sistem plodu, delno pa posledica ishemije, nastale zaradi hipotenzije pri materi in zmanjšanega pretoka krvi v posteljico ploda in s tem dovajanja kisika in hranljivih snovi plodu.

#### Lerkanidipin

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pomembne učinke, ki so jih opazili v dolgoročnih študijah na podganah in psih, so neposredno ali posredno povezovali z znanimi učinki velikih odmerkov Ca-antagonista, ki predvsem izražajo pretirano farmakodinamično aktivnost.

Zdravljenje z lerkanidipinom nima vpliva na plodnost ali splošno sposobnost razmnoževanja pri podganah, vendar pa veliki odmerki povzročijo pred- in postimplantacijske izgube ter zapoznel razvoj plodu. Ni dokazov o teratogenih učinkih pri podganah in kuncih, vendar se je izkazalo, da so drugi dihidropiridini pri živalih teratogeni. Pri dajanju velikih odmerkov (12 mg/kg/dan) med kotitvijo je lerkanidipin povzročil distocijo.

Porazdelitve lerkanidipina in/ali njegovih presnovkov pri brejih živalih in njihovega izločanja v mleko niso preučevali.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

*Jedro tablete:*

laktoza monohidrat

celuloza, mikrokristalna  
natrijev glikolat škroba vrste A  
povidon K30  
natrijev hidrogenkarbonat  
magnezijev stearat

*Filmska obloga:*

hipromeloza 5 cP  
titanov dioksid (E171)  
smukec  
makrogol 6000

**6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

**6.3 Rok uporabnosti**

2 leti.

**6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

**6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti iz poliamida, aluminija in PVC.  
Pakiranja po 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98 in 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Recordati Ireland Limited  
Raheens East, Ringaskiddy Co. Cork,  
Irska

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/10/00896/001-011

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 5. 1. 2010  
Datum zadnjega podaljšanja: 8. 7. 2015

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

7.7.2021