

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Elyrno 10 mg/10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 317 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Filmsko obložene tablete so bele barve, okrogle, rahlo izbočene, s prirezanimi robovi, premera 10 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri bolnikih, pri katerih krvnega tlaka ne moremo ustrezno uravnati samo z 10 mg lerkanidipina.

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pri bolnikih, pri katerih krvnega tlaka ni mogoče ustrezno uravnati samo z 10 mg lerkanidipina, se lahko odmerek lerkanidipina v monoterapiji poveča do 20 mg ali pa preide na fiksno kombinacijo, zdravilo Elyrno 10 mg/10 mg.

Priporoča se lahko individualno titriranje odmerka s komponentami. Ko je klinično ustrezno, je primerno razmisliti o prehodu zdravljenja z monoterapije na fiksno kombinacijo.

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

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Odmerek je odvisen od delovanja bolnikovih ledvic (glejte poglavje 4.4, »Okvara ledvic«).

Okvara ledvic

Zdravilo Elyrno je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali pri bolnikih, ki so na hemodializi (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30-60 ml/min) je pri uvajanju zdravljenja potrebna posebna

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

previdnost.

Okvara jeter

Zdravilo Elyrno je kontraindicirano pri hudi okvari jeter. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je pri uvajanju zdravljenja potrebna posebna previdnost.

Pediatrična populacija

Zdravilo Elyrno 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

Jemanje zdravila Elyrno je kontraindicirano v naslednjih primerih:

- preobčutljivost na učinkovini (enalapril ali lercanidipin) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- preobčutljivost na kateri koli zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE) ali dihidropiridinski zaviralec kalcijevih kanalčkov,
- anamneza angioedema v povezavi z zdravljenjem z zaviralcem ACE,
- dedni ali idiopatski angioedem,
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6),
- obstrukcija iztoka iz levega prekata, vključno z aortno stenozo,
- nezdravljeno kongestivno srčno popuščanje,
- nestabilna angina pectoris ali nedavni (največ pred 1 mesecem) miokardni infarkt,
- huda okvara ledvic (GFR < 30 ml/min), vključno z bolniki, ki se zdravijo z dializo,
- huda okvara jeter,
- sočasno jemanje s/z:
 - močnimi zaviralci CYP3A4 (glejte poglavje 4.5),
 - ciklosporinom (glejte poglavje 4.5),
 - grenivkami ali sokom grenivk (glejte poglavje 4.5),
- sočasna uporaba zdravila Elyrno in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Zdravilo Elyrno 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).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Simptomatska hipotenzija

Pri bolnikih z nezapleteno hipertenzijo se redko pojavi simptomatska hipotenzija. Bolj verjetno je, da se bo simptomatska hipotenzija pojavila pri hipertenzivnih bolnikih, zdravljenih z enalaprilom, če so hipovolemični, npr. zaradi zdravljenja z diuretiki, diete z omejenim vnosom soli, dialize, diareje ali bruhanja (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih s srčnim popuščanjem in s pridruženo ledvično insuficienco ali brez nje so opazili simptomatsko hipotenzijo. Bolj verjetno je, da se bo pojavila pri bolnikih s hujšo stopnjo srčnega popuščanja, kar ima za posledico uporabo visokih odmerkov diuretikov zanke, hiponatriemijo ali okvaro delovanja ledvic. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje uvesti pod zdravniškim nadzorom, bolnike pa je treba ob vsaki prilagoditvi odmerka enalapрила in/ali diuretika skrbno nadzirati. Podobni ukrepi bodo morda potrebni tudi pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali možgansko-žilno boleznijo, pri katerih lahko zaradi prekomernega znižanja krvnega

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

tlaka pride do miokardnega infarkta ali možgansko-žilnega dogodka.

Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeč položaj in mu po potrebi dajati intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Prehodni hipotenzivni odziv ni kontraindikacija za nadaljnje odmerke, ki jih običajno lahko dajemo brez težav, ko se krvni tlak zviša po povečanju volumna.

Pri nekaterih bolnikih s srčnim popuščanjem, ki imajo običajen ali nizek krvni tlak, se lahko z jemanjem enalapriila sistemski krvni tlak dodatno zniža. Ta učinek je pričakovan in zaradi njega zdravljenja običajno ni treba prekiniti. Če postane hipotenzija simptomatska, bo morda treba zmanjšati odmerek diuretika in/ali enalapriila in/ali prekiniti zdravljenje z diuretikom in/ali enalaprilom.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, 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). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Sindrom bolnega sinusa

Pri uporabi lerkandipina pri bolnikih s sindromom bolnega sinusa (brez srčnega spodbujevalnika) se priporoča posebna previdnost.

Disfunkcija levega prekata

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

Ishemična bolezen srca

Obstaja možnost, da se pri bolnikih z ishemično boleznijo srca pokaže povečano srčnožilno tveganje pri zdravljenju z nekaterimi kratko delujočimi dihidropiridini. Čeprav ima lerkandipin dolgotrajno delovanje, priporočamo pri teh bolnikih previdnost.

V redkih primerih lahko nekateri dihidropiridini povzročijo bolečine prekordija ali angino pectoris. Zelo redko se lahko pri bolnikih z obstoječo angino pectoris pojavi povečana pogostnost, trajanje ali resnost teh napadov. Pojavijo se lahko posamični primeri miokardnega infarkta (glejte poglavje 4.8).

Okvara ledvic

Pri uvedbi zdravljenja z enalaprilom pri bolnikih z blago do zmerno okvarjenim delovanjem ledvic je potrebna posebna previdnost. Pri teh bolnikih je treba rutinsko nadzirati vrednosti kalija in kreatinina.

V povezavi z uporabo enalapriila so poročali o odpovedi ledvic, predvsem pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem ali osnovno boleznijo ledvic, vključno s stenozo ledvične arterije. Če se stanje takoj prepozna in ustrezno zdravi, je odpoved ledvic zaradi zdravljenja z enalaprilom običajno reverzibilna.

Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez očitne predhodne bolezni ledvic je pri sočasni uporabi enalapriila in diuretika prišlo do povečanja vrednosti sečnine v krvi in kreatinina. Morda bo treba zmanjšati odmerek enalapriila in/ali prekiniti zdravljenje z diuretikom. V teh primerih je treba upoštevati, da imajo bolniki lahko tudi stenozo ledvične arterije (glejte poglavje 4.4, *Renovaskularna hipertenzija*).

Renovaskularna hipertenzija

Pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije ene same delujoče ledvice

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

obstaja pri zdravljenju z zaviralci ACE večje tveganje za pojav hipotenzije in ledvične insuficience. Izgubo ledvične funkcije lahko spremlja le blaga sprememba vrednosti serumskega kreatinina. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje uvesti pod skrbnim zdravniškim nadzorom, z nizkimi odmerki, skrbnim povečevanjem odmerka in nadziranjem delovanja ledvic.

Presaditev ledvice

Z uporabo lerkandipina ali enalapila pri bolnikih, pri katerih je bila pred kratkim opravljena presaditev ledvice, ni izkušenj, zato zdravljenja z zdravilom Elyrno ne priporočamo.

Peritonealna dializa

Uporaba lerkandipina 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 lerkandipina 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.

Odpoved jeter

Učinek lerkandipina na zniževanje krvnega tlaka se pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter lahko okrepi.

Uporaba zaviralcev ACE je bila v redkih primerih povezana s sindromom, ki se je začel s holestatsko zlatenico ali hepatitisom in hitro napredoval v nekrozo jeter in se (včasih) končal usodno. Mehanizem tega sindroma ni pojasnjen. Pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem z zaviralci ACE pojavi zlatenica ali znatno povišana aktivnost jetrnih encimov, je treba zdravljenje z zaviralcem ACE prekiniti, bolnikom pa nuditi ustrezno medicinsko oskrbo.

Nevtropenija/agranulocitoza

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci ACE, so poročali o nevtropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih dejavnikov tveganja je pojav nevtropenije redek. Pri bolnikih, ki imajo kolagensko žilno bolezen, se zdravijo z imunosupresivi, alopurinolom ali prokainamidom, ali imajo kombinacijo teh dejavnikov tveganja, še posebej v primeru že obstoječe okvare delovanja ledvic, je treba enalapril uporabljati izjemno previdno. Pri nekaterih od teh bolnikov so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzvale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če se enalapril uporablja pri takšnih bolnikih, je treba periodično nadzirati število belih krvnih celic, bolniku pa pojasniti, da mora o kakršnem koli znaku okužbe obvestiti svojega zdravnika.

Preobčutljivost/angionevrotični edem

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci angiotenzinske konvertaze, vključno z enalaprilom, so poročali o pojavu angionevrotičnega edema obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla, ki se lahko pojavi kadar koli med zdravljenjem. V takšnih primerih je treba zdravljenje z enalaprilom nemudoma prekiniti in uvesti ustrezen nadzor. Pred odpustitvijo mora biti bolnik zanesljivo brez vseh simptomov. Bolnika bo morda treba nadzirati daljši čas tudi v primeru, ko je izražena le oteklina jezika, brez dihalne stiske, saj zdravljenje z antihistaminiki in kortikosteroidi morda ne bo zadostno.

V zelo redkih primerih so zaradi angioedema, povezanega z edemom grla ali jezika, poročali o smrtnih izidih. Pri bolnikih s prizadetostjo jezika, glotisa ali grla se bo verjetno pojavila obstrukcija dihalnih poti, še posebej pri bolnikih, ki so imeli v preteklosti kirurški poseg na dihalnih poteh. V primeru prizadetosti jezika, glotisa ali grla, ki bi verjetno povzročila obstrukcijo dihalnih poti, je treba nemudoma uvesti ustrezno zdravljenje, ki lahko vključuje subkutano injiciranje raztopine adrenalina 1:1.000 (0,3 ml do 0,5 ml) in/ali ukrepe za zagotovitev prehodnosti dihalnih poti.

Pri bolnikih črne rase so med zdravljenjem z zaviralci ACE poročali o večji pojavnosti angioedema kot pri bolnikih drugih ras.

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri bolnikih z angioedemom v anamnezi, ki ni bil povezan z zdravljenjem z zaviralcem ACE, je tveganje za pojav angioedema med zdravljenjem z zaviralcem ACE lahko večje (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 kožekrilce

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci ACE, so med desenzibilizacijskim zdravljenjem s strupom kožekrilcev redko poročali o pojavu smrtno nevarnih anafilaktoidnih reakcij. Pojavu takšnih reakcij so se izognili, če so pred vsako desenzibilizacijo začasno prekinili zdravljenje z zaviralcem ACE.

Anafilaktoidne reakcije med LDL aferezo

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci ACE, so med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstran sulfatom redko poročali o pojavu smrtno nevarnih anafilaktoidnih reakcij. Pojavu takšnih reakcij so se izognili, če so pred vsako aferezo začasno prekinili zdravljenje z zaviralcem ACE.

Hipoglikemija

Bolnikom s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetiki ali z insulinom in pričenjajo zdravljenje z zaviralcem ACE, je treba naročiti, naj bodo predvsem prvi mesec kombiniranega zdravljenja zelo pozorni na hipoglikemijo (glejte poglavje 4.5).

Kašelj

Pri uporabi zaviralcev ACE so poročali o pojavu kašlja, za katerega je značilno, da je neproduktiven, trdovraten in po prekinutvi zdravljenja izzveni. Pri diferencialni diagnostiki kašlja je treba upoštevati možnost, da je kašelj posledica zdravljenja z zaviralcem ACE.

Kirurški posegi/anestezijska

Enalapril med večjimi kirurškimi posegi ali anestezijo z anestetiki, ki povzročajo hipotenzijo, zavre sekundarno tvorbo angiotenzina II po kompenzacijskem sproščanju renina. V primeru pojava hipotenzije, ki je posledica omenjenega mehanizma, se hipotenzijo lahko popravi z zvečanjem volumna plazme.

Serumski kalij

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znaten. Dejavniki tveganja za pojav hiperkaliemije vključujejo ledvično insuficienco, poslabšanje ledvične funkcije, starost (>70 let), sladkorno bolezen, dogodke, ki poslabšajo splošno stanje, predvsem dehidracija, akutna srčna dekompenzacija, metabolna acidoza in sočasno jemanje diuretikov, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolaktone, eplerenone, triamterena ali amilorida), kalijevih nadomestkov ali nadomestkov soli s kalijem; ali zdravljenje z drugimi zdravili, katerih uporaba je povezana z zvišanjem koncentracije serumskega kalija (npr. s heparinom, trimetoprimom ali kotrimoksazolom, imenovanim tudi trimetoprim/sulfametoksazol) in zlasti antagonistov aldosterona ali antagonistov angiotenzinskih receptorjev. Uporaba kalijevih nadomestkov, diuretikov, ki varčujejo s kalijem ali nadomestkov soli s kalijem, še posebej pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo, lahko povzroči pomembno zvišanje

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

serumskega kalija. Hiperkaliemija lahko povzroči resne, včasih smrtne aritmije. 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. Če je sočasna uporaba enalapрила in katerega koli izmed navedenih zdravil potrebna, jih je treba uporabljati previdno in pogosto nadzorovati koncentracije serumskega kalija (glejte poglavje 4.5).

Litij

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

Induktorji CYP3A4

Induktorji CYP3A4, kot so antikonvulzivi (npr. fenitoin, karbamazepin) in rifampicin, lahko zmanjšajo serumske koncentracije lercanidipina in tako povzročijo manjšo učinkovitost zdravila od pričakovane (glejte poglavje 4.5).

Etnične razlike

Kot drugi zaviralci angiotenzinske konvertaze tudi enalapril manj učinkovito znižuje krvni tlak pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras, kar je morda posledica večje prevalence stanj z nizko vrednostjo renina v plazmi pri bolnikih črne rase s hipertenzijo.

Nosečnost

Med nosečnostjo uporabe zdravila Elyrno ne priporočamo.

Zdravljenja z zaviralci ACE, kot je enalapril, se ne sme začeti 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).

Tudi uporaba lercanidipina ni priporočljiva med nosečnostjo ali pri ženskah, ki načrtujejo zanositev (glejte poglavje 4.6).

Dojenje

Med dojenjem uporabe zdravila Elyrno ne priporočamo (glejte poglavji 4.6).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost te kombinacije nista bili dokazani pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Alkohol

Uživanju alkohola se je treba izogibati, saj lahko okrepi učinek vazodilatatornih antihipertenzivov (glejte poglavje 4.5).

Laktoza

Zdravilo Elyrno 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 tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Antihipertenzivni učinek zdravila Elyrno se lahko poveča z jemanjem drugih zdravil, ki znižujejo krvni tlak, kot so diuretiki, blokatorji beta, blokatorji alfa in druga zdravila.

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Poleg tega so opazili tudi naslednje interakcije s posameznimi sestavinami kombiniranega zdravila.

Enalapriljev maleat

Dvojna blokada renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS)

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij
Zaviralci ACE zmanjšajo z diuretikom povzročeno izgubo kalija. Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z enalaprilom, lahko pojavi hiperkaliemija. Diuretiki, ki zadržujejo kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren in amilorid), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko pomembno povečajo koncentracijo serumskega kalija. Previdnost je potrebna tudi pri sočasni uporabi zdravila Elyrno z zdravili, ki povečajo serumski kalij, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), 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 zaradi dokazane hipokaliemije sočasna uporaba upravičena, jih je treba uporabljati previdno in pogosto nadzirati koncentracije kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Litij

Pri sočasni uporabi litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracij litija v serumu in pojavu toksičnosti. Pri sočasni uporabi tiazidnih diuretikov se lahko koncentracije litija še dodatno povečajo in okrepi tveganje za pojav toksičnosti litija pri uporabi zaviralcev ACE. Uporabe enalaprila skupaj z litijem ne priporočamo, če pa je uporaba kombinacije potrebna, je treba skrbno nadzirati vrednosti litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Antidiabetiki

Epidemiološke študije kažejo, da se pri sočasni uporabi zaviralcev ACE in antidiabetikov (insulin, peroralni antidiabetiki) lahko okrepi učinek na zmanjšanje vrednosti glukoze v krvi in poveča tveganje za pojav hipoglikemije. Kaže, da je ta pojav verjetnejši v prvih tednih kombiniranega zdravljenja in pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Diuretiki (tiazidni diuretiki ali diuretiki zanke)

Predhodno zdravljenje z velikimi odmerki diuretikov ima lahko za posledico zmanjšanje volumna tekočin v obtoku in tveganje za pojav hipotenzije ob začetku zdravljenja z enalaprilom (glejte poglavje 4.4). Hipotenzivni učinek lahko zmanjšamo s prekinitvijo zdravljenja z diuretikom, zvečanjem vnosa tekočin ali vnosa soli ali uvedbo zdravljenja z nizkim odmerkom enalaprila.

Drugi antihipertenzivi

Pri sočasni uporabi teh zdravil se lahko hipotenzivni učinek enalaprila zveča. Pri sočasni uporabi nitroglicerina in drugih nitratov ali drugih vazodilatatorjev se lahko krvni tlak še dodatno zniža.

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), 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 ima aditivni učinek na zvišanje vrednosti serumskega

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

kalija in lahko povzroči poslabšanje delovanja ledvic. Ti učinki so običajno reverzibilni. Redkeje se lahko pojavi akutna odpoved ledvic, še posebej pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic (npr. pri starostnikih ali dehidriranih bolnikih, vključno s tistimi, ki se zdravijo z diuretiki). Zato je treba to kombinacijo uporabljati previdno pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani, na začetku sočasnega zdravljenja in v rednih razmikih med njim pa je treba presoditi tudi o spremljanju ledvičnega delovanja.

Alkohol

Alkohol okrepi hipotenzivni učinek zaviralcev ACE.

Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki/narkotiki

Pri sočasnem jemanju določenih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov z zaviralci ACE se lahko pojavi dodatno znižanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Simpatikomimetiki

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE.

Acetilsalicilna kislina, trombolitiki in zaviralci receptorjev beta

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

Sakubitril/ valsartan

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

Zaviralci mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

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

Vildagliptin

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo vildagliptin, lahko obstaja povečano tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Racekadotril

Znano je, da zaviralci ACE (kot je perindopril) povzročajo angioedem. Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom (zdravila za zdravljenje akutne diareje) lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

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.

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), lahko obstaja povečano tveganje za hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.4).

Zlato

Pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili z injekcijami zlata (natrijevim aurotiomalatom) in zaviralci ACE, vključno z enalaprilom, so redko poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi vključujejo zardevanje, navzeo, bruhanje in hipotenzijo).

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Lerkanidipin

Sočasna uporaba je kontraindicirana

Zaviralci CYP3A4

Znano je, da se lerkanidipin presnavlja z encimom CYP3A4, 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 po času (AUC) in 8-kratno povečanje C_{max} evtomera S-lerkanidipina). Sočasnemu predpisovanju lerkanidipina in močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ketokonazola, itrakonazola, ritonavira, eritromicina, troleandomicina) se je treba izogibati (glejte poglavje 4.3).

Ciklosporin

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

Pri sočasnem jemanju so opazili povečane koncentracije obeh zdravil v plazmi. Študija pri mladih zdravih prostovoljcih ni pokazala sprememb v koncentraciji lerkanidipina v plazmi, če je bil ciklosporin odmerjen 3 ure po zaužitju lerkanidipina, vendar se je AUC ciklosporina povečala za 27 %. Sočasno jemanje lerkanidipina s ciklosporinom je povzročilo 3-kratno povečanje koncentracij lerkanidipina v plazmi in 21 % povečanje AUC ciklosporina.

Grenivke ali sok grenivk

Bolniki lerkanidipina ne smejo zaužiti skupaj z grenivko ali s sokom grenivke (glejte poglavje 4.3).

Kot pri drugih dihidropiridinih lahko uživanje grenivke ali soka grenivke zavre presnovo lerkanidipina, kar ima za posledico večjo sistemsko razpoložljivost lerkanidipina in povečan hipotenzivni učinek.

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Alkohol

Uživanju alkohola se je treba izogibati, saj lahko okrepi učinek vazodilatatorjev, ki znižujejo krvni tlak (glejte poglavje 4.4).

Induktorji CYP3A4

Pri sočasni uporabi lerkanidipina z induktorji 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 kontrolirati še bolj pogosto.

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, je potrebna previdnost.

Digoksin

Sočasno jemanje 20 mg lerkanidipina pri bolnikih, ki se kronično zdravijo z beta metildigoksinom, ni pokazalo znakov farmakokinetičnih interakcij. Pri zdravih prostovoljcih, zdravljenih z digoksinom, so po dajanju 20 mg lerkanidipina opazili povprečno povečanje C_{max} digoksina za 33 %, pri čemer se nista bistveno spremenila niti AUC, niti ledvični očistek. Bolnike, ki se hkrati zdravijo z digoksinom, je treba skrbno opazovati zaradi pojava kliničnih znakov toksičnosti digoksina.

Midazolam

PI_Text011834_7	- Updated:	Page 9 of 24
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri starejših prostovoljcih je sočasno jemanje 20 mg peroralnega midazolama povečalo absorpcijo lerkandipina (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 lerkandipina z metoprololom, beta blokatorjem, ki se pretežno presnavlja v jetrih, se biološka uporabnost metoprolola ne spremeni, medtem ko se biološka uporabnost lerkandipina zmanjša za 50 %. Ta učinek morda nastane zaradi zmanjšane pretoka krvi v jetrih, ki ga povzročijo beta blokatorji, zato se lahko pojavi tudi z drugimi zdravili tega razreda. Kljub temu pa je uporaba lerkandipina hkrati z blokatorji adrenergičnih receptorjev beta varna.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Cimetidin

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

Fluoksetin

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

Simvastatin

Pri ponavljajočem se sočasnem odmerjanju 20 mg lerkandipina in 40 mg simvastatina se AUC lerkandipina 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 lerkandipin zjutraj in simvastatin zvečer, kot je za takšno zdravilo indicirano, ni pričakovati medsebojnega delovanja.

Varfarin

Sočasno dajanje 20 mg lerkandipina 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

Enalapril

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

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno 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 lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano ledvično delovanje, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3). Oligohidramnij, do katerega lahko pride pri materi, domnevno lahko zmanjša delovanje ledvic pri plodu in tako povzroči kontrakture okončin, kraniofacialne deformacije in hipoplazijo pljuč.

Pri izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in ledvičnega delovanja.

Otroke, katerih matere so jemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Lerkanidipin

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

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

Enalapril in lerkanidipin

O uporabi enalaprilijevega maleata/lerkanidipinijevega 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 Elyrno 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

Enalapril

Maloštevilni farmakokinetični podatki kažejo zelo nizke koncentracije v materinem mleku (glejte poglavje 5.2). Čeprav kaže, da te koncentracije niso klinično pomembne, uporabe zdravila Elyrno med dojenjem ne priporočamo pri nedonošenčkih in prvih nekaj tednov po porodu zaradi domnevnega tveganja za srčno-žilne učinke in učinke na ledvice ter zaradi pomanjkanja kliničnih izkušenj. Ko je dojenček starejši, lahko razmislimo o uporabi zdravila Elyrno pri doječi materi, če je takšno zdravljenje nujno za mater in se otroka opazuje zaradi pojava morebitnih neželenih učinkov.

Lerkanidipin

Ni znano ali se lerkanidipin/njegovi presnovki izloča v materino mleko pri ljudeh. Tveganja za novorojenčke/otroke ni mogoče izključiti. Lerkanidipina se v času dojenja ne sme uporabljati.

Enalapril in lerkanidipin

Glede na zgoraj navedeno se zdravila Elyrno med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Kliničnih podatkov o uporabi lerkanidipina ni. Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemičnih spremembah v glavih spermatozoidov, kar lahko škodljivo vpliva na oploditev. V primerih, kjer je večkratna oploditev *in vitro* neuspešna in kjer za to

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

ni druge razlage, je treba pomisliti tudi na možnost, da so vzrok za to zaviralci kalcijevih kanalčkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila enalapril/lerkanidipin je bila ocenjena v petih dvojno slepih nadzorovanih kliničnih študijah in v dveh dolgoročnih odprtih fazah podaljšanja. Skupno je 1141 bolnikov prejelo zdravilo enalapril/lerkanidipin. 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 enalapril/lerkanidipin 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 enalapril/lerkanidipin in za katere obstaja razumna vzročna povezava: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Pogostnost	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)
Organski sistem			
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>		trombocitopenija	znižanje vrednosti hemoglobina
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			preobčutljivost
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>		hiperkaliemija	
<i>Psihiatrične motnje</i>		anksioznost	
<i>Bolezni živčevja</i>	omotičnost, glavobol	posturalna omotica	
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>		vrtočlavinica	tinitus
<i>Srčne bolezni</i>		palpitacije, tahikardija	
<i>Žilne bolezni</i>		rdečica, hipotenzija	cirkulatorni kolaps
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	kašelj		suho grlo, bolečina v ustih in žrelu
<i>Bolezni prebavil</i>		bolečine v trebuhu, zaprtost, navzea	dispepsija, edem ustnic, spremembe na jeziku, driska, suha usta, gingivitis
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>		zvišane vrednosti ALT, zvišane vrednosti AST	
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		eritem	angioedem, oteklost obraza, dermatitis, izpuščaji, urtikarija

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>		artralgija	
<i>Bolezni sečil</i>		polakisurija	nokturija, poliurija
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>			erektilna disfunkcija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>		utrujenost, astenija, občutek vročine, periferni edem	

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

Dodatni podatki o posameznih učinkovinah

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

Samo enalapril

Med neželene učinke, o katerih poročajo v zvezi z enalaprilom, sodijo:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

- občasni: anemija (vključno z aplastično in hemolitično anemijo)
- redki: nevtropenija, zmanjšanje 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, nespečnost, živčnost
- redki: nenavadne sanje, motnje spanja

Bolezni živčevja

- zelo pogosti: omotica
- 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*, morda 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

PI_Text011834_7	- Updated:	Page 13 of 24
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

kliničnih preskušanjih.

Žilne bolezni

- pogosti: hipotenzija (vključno z ortostatsko hipotenzijo)
- občasni: zardevanje, ortostatska hipotenzija
- redki: Raynaudov sindrom

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, disgevizija
- občasni: ileus, pankreatitis, bruhanje, dispepsija, zaprtje, anoreksija, draženje želodca, suha usta, peptična razjeda
- redki: stomatitis, aftozni stomatitis, glositis
- zelo redki: intestinalni angioedem

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

- redki: odpoved jeter, hepatitis – bodisi hepatocelularni ali holestatični, hepatitis vključno z nekrozo, holestaza (vključno z zlatenico)

Bolezni kože in podkožja

- pogosti: izpuščaji, preobčutljivost/angionevrotični edem: angionevrotični edem obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.4)
- občasni: hiperhidroza, pruritus, urtikarija, alopecija
- redki: multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, eksfoliativni dermatitis, toksična epidermalna nekroliza, pemfigus, eritroderma

Poročali so o kompleksu simptomov, ki lahko vključuje vse naslednje simptome ali pa le nekatere od njih: zvišana telesna temperatura, serozitis, vaskulitis, mialgija/miozitis, artralgiya/artritis, pozitiven test na protijedrna protitelesa (ANA), pospešena sedimentacija eritrocitov, eozinofilija in levkocitoza. Lahko se pojavijo izpuščaji, preobčutljivost za svetlobo ali drugi znaki na koži.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

- občasni: mišični krči

Bolezni sečil

- občasni: okvarjeno delovanje ledvic, ledvično odpovedovanje, 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

PI_Text011834_7	- Updated:	Page 14 of 24
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- 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 lerkandipin

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

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: zardevanje
- občasni: hipotenzija

Bolezni prebavil

- občasni: navzea, dispepsija, bolečine v zgornjem delu trebuha
- redki: bruhanje, diareja
- neznana pogostnost: hipertrofija dlesni, motnost peritonealne dializne raztopine¹

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

- neznana pogostnost: povečanje ravni jetrnih transaminaz v serumu¹

Bolezni kože in podkožja

- občasni: izpuščaj, pruritus
- redki: urtikarija
- neznana pogostnost: angioedem¹

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

¹ neželeni učinki iz spontanih poročil iz obdobja po začetku trženja zdravila. Nekateri dihidropiridini lahko v redkih primerih povzročijo prekordialne bolečine ali angino pectoris. Zelo redko se lahko pri bolnikih z obstoječo angino pectoris pojavi povečana pogostnost, trajanje ali resnost teh napadov. V posameznih primerih se lahko pojavi miokardni infarkt.

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Ne kaže, da bi imel lerkandipin 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 nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V obdobju po začetku trženja zdravila so poročali o nekaj primerih namernega prevelikega odmerjanja z enalaprilom in lerkandipinom 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 lerkandipinom

Najpomembnejša znaka prevelikega odmerjanja enalapрила, o katerih so doslej poročali, sta izrazita hipotenzija, povezana z zaviranjem reninsko-angiotenzinskega sistema, ki se pojavi približno šest ur po zaužitju tablet, in stupor.

Simptomi, povezani s prevelikim odmerjanjem zaviralcev ACE, lahko vključujejo cirkulacijski šok, motnje elektrolitskega ravnovesja, ledvično odpovedovanje, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitacije, bradikardijo, omotičnost, tesnobo in kašelj. Po zaužitju 300 mg oziroma 440 mg enalapрила so bile serumske vrednosti enalaprilata 100-krat oziroma 200-krat večje kot po zaužitju terapevtskih odmerkov.

Kot pri drugih dihidropiridinih je mogoče pričakovati, da bo prevelik odmerek lerkandipina povzročil 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 enalapрила ali lerkandipina

Po prevelikem odmerjanju enalapрила je priporočeno intravensko infundiranje fiziološke raztopine. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v položaj za šok. Če je na voljo, je koristno tudi zdravljenje z infuzijo angiotenzina II in/ali intravenskim dajanjem kateholaminov. Če od zaužitja prevelike količine tablet ni minilo preveč časa, izvajamo ukrepe za odstranjevanje enalaprilijevega maleata (npr. izzivanje bruhanja, izpiranje želodca ter dajanje adsorbentov ali natrijevega sulfata). Enalaprilat se lahko iz sistemskega krvnega obtoka odstrani s hemodializo (glejte poglavje 4.4). Pri bradikardiji, ki se ne odzove na zdravljenje, je indicirana uporaba srčnega spodbujevalnika. Pri bolniku je treba kontinuirano nadzirati vitalne znake ter serumske koncentracije elektrolitov in kreatinina.

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 treba srčnožilno stanje bolnikov, ki so vzeli prevelik odmerek, nadzirati vsaj 24 ur. Ker ima zdravilo visoko vezavo na beljakovine, dializa verjetno ne bo učinkovita. Bolnike, pri katerih se pričakuje zmerna do huda zastrupitev, je treba opazovati v okolju z visoko nego.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, zaviralci angiotenzinske konvertaze in zaviralci kalcijevih kanalčkov; oznaka ATC: C09BB02.

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

Enalapril

Enalapriljev maleat je maleatna sol enalapрила, 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 bradikinina, ki je močan vazodepresorni peptid. Vendar pa vloga tega mehanizma pri terapevtskih učinkih enalapрила 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 enalapрила 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 enalapriljevega 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 enalapрила. 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 enalapрила se je povečal ledvični krvni pretok, medtem ko se hitrost glomerulne filtracije ni spremenila. Ni bilo znakov zadrževanja natrija ali vode. Vendar se je

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 enalapрила opazili zmanjšanje albuminurije ter izločanja IgG in skupnih proteinov z urinom.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih 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, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen 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 ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazili večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

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, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno 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 disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Lerkanidipin

Lerkanidipin je kalcijev antagonist dihidropiridinske skupine in 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 lerkanidipin dolgotrajno antihipertenzivno delovanje in zaradi svoje velike žilne selektivnosti nima negativnih inotropnih učinkov.

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

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

Enalapril/lerkanidipin

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

V osrednjem, dopolnjenem, dvojno slepem kliničnem preskušanju III. faze, ki so ga izvajali pri 342 bolnikih, ki se niso odzivali na 10 mg lerkanidipina (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 lerkanidipina kot samo z 10 mg lerkanidipina 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

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 lerkaniđipina, 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.

V osrednjem, dopolnjenem, dvojno slepem kliničnem preskušanju III. faze, ki so ga izvajali pri 327 bolnikih, ki se niso odzivali na 20 mg lerkaniđipina (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 lerkaniđipina 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.

V randomizirani dvojno slepi študiji s faktorsko zasnovno, 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) ≥ 85 mmHg), so bolniki, ki so dobivali enalapril 20 mg/lerkaniđipin 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 lerkaniđipinom 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 ambulanti glede na izhodišče ($-19,2$ mmHg) v primerjavi s samim lerkaniđipinom 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 placebom ($p < 0,001$) 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 lerkaniđipina 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 osnovi 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 3 do 4 ure po peroralnem odmerku enalaprilijevega maleata. Efektivni razpolovni čas kopičenja enalaprilata po več peroralnih odmerkih enalapрила je 11 ur. Pri osebah z normalnim delovanjem ledvic so stalne

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

koncentracije enalaprilata v serumu dosežene po štirih dneh zdravljenja. V območju terapevtsko pomembnih koncentracij stopnja vezave enalapriila na humane plazemske proteine ne preseže 60 %.

Biotransformacija

Razen pretvorbe v enalaprilat ni dokazov za pomembno presnovo enalapriila.

Izločanje

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 na dan je bila 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 AUC povečala za približno 8-krat. Pri tej stopnji ledvične insuficience je efektivni razpolovni čas enalaprilata pri ponavljajočih 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 enalapriila v mleku 1,7 μ g/l (v razponu od 0,54 do 5,9 μ g/l). Povprečna največja koncentracija enalaprilata je bila 1,7 μ g/l (v razponu od 1,2 do 2,3 μ 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 težo.

Pri ženski, ki je 11 mesecev peroralno jemala 10 mg enalapriila na dan, je bila največja koncentracija enalapriila v mleku dosežena 4 ure po zaužitju in je znašala 2 μ g/l, največja koncentracija enalaprilata pa je znašala 0,75 μ g/l in je bila dosežena približno 9 ur po zaužitju odmerka. Skupna količina enalapriila v mleku, ki so jo izmerili v 24-urnem obdobju, je bila 1,44 μ g/l mleka, skupna količina enalaprilata pa 0,63 μ g/l mleka.

Pri materi, ki je vzela enkratni 5 mg odmerek enalapriila, in pri dveh materah, ki sta vzeli 10 mg odmerek, 4 ure po zaužitju enalaprilata v mleku niso zaznali ($<$ 0,2 μ g/l); koncentracije enalapriila niso določali.

Farmakokinetika lercanidipina

Absorpcija

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

Oba enantiomera lercanidipina 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.

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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; primarne 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 preko biotransformacije.

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 akumulacije.

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 skupine bolnikov

Ugotovili so, da je farmakokinetično vedenje lerkandipina 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 lerkandipina verjetno poveča, ker se zdravilo običajno v veliki meri presnavlja v jetrih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Kombinacija enalapril/lerkanidipin

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 posamičnih učinkovin.

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

Enalapril

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

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja kažejo, da enalapril pri podganah ne vpliva na plodnost in sposobnost za razmnoževanje ter ne deluje teratogeno. V študiji, v kateri so samice podgan pred parjenjem in med brejostjo prejemale zdravilo, so med dojenjem opazili večjo pojavnost poginov pri mladičih. Dokazano je bilo, da učinkovina prehaja skozi placento in se izloča z mlekom. Dokazano je, da zaviralci angiotenzinske konvertaze kot skupina povzročajo neželene učinke na pozen razvoj ploda, kar povzroči smrt ploda ali prirojene okvare, ki prizadenejo še zlasti lobanjo. Poročali so tudi o fetotoksičnosti, zaostali rasti v maternici in odprtem *ductusu arteriosusu*. Menijo, da so razvojne anomalije delno posledica neposrednega delovanja zaviralcev ACE na reninski-angiotenzinski sistem ploda, 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 se 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 odražajo pretirano farmakodinamično aktivnost.

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

povidon K30

maleinska kislina

natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

laktoza monohidrat

natrijev stearilfumarat

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Filmska obloga

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
smukec
makrogol 6000

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti (OPA/Al/PVC-Al folija): 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ali 100 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Pretisni omoti (OPA/Al/PVC-Al folija), koledarsko pakiranje: 14, 28, 56 ali 98 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/13/00542/001-012

H/13/00542/025-028

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. 11. 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 8. 1. 2019

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12. 1. 2022