

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Elernap, 10 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg enalapriilmaleaati (vastab 7,64 mg enalapriilile) ja 10 mg lerkaniidipiinvesinikkloriidi (vastab 9,44 mg lekanidipiinile).

INN. *Enalaprilum, lercanidipinum.*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 317 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Õhukese polümeerikattega 10 mm diameetriga tabletid on valged, ümmargused, kergelt kaksikkumerad ja kaldservadega.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi patsientidel, kellel 10 mg lerkaniidipiini monoterapia ei taga piisavat vererõhu langust.

Fikseeritud annuste kombinatsioon (10 mg enalapriili/10 mg lerkaniidipiini) ei sobi hüpertensiooni ravi alustamiseks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Patsientide puhul, kelle vererõhku ei suudeta kontrolli alla saada 10 mg lerkaniidipiini monoterapiaga, on annust võimalik tiitrida lerkaniidipiini monoterapiaga 20 mg annusele või võib üle minna Elernap 10 mg/10 mg fikseeritud kombinatsioonpreparaadile.

Soovitav on annuste individuaalne tiitrimine. Kui see on kliiniliselt sobiv, võib kaaluda kohest üleminekut monoterapialt fikseeritud annustega kombinatsioonravile.

Soovitav annus on üks tablett üks kord ööpäevas vähemalt 15 minutit enne sööki.

Eakad

Annuse määramisel peab arvestama patsiendi neerufunktsiooni (vt „Kasutamine neerukahjustuse korral”).

Lapsed

Puudub Elernap'i asjakohane kasutus lastel hüpertensiooni näidustusel.

Neerukahjustusega patsiendid

Elernap on vastunäidustatud raske neerufunktsiooni häire korral (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) või hemodialüüsravi saavatel patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Eriline ettevaatlikkus on vajalik, kui ravi alustatakse kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni häirega (kreatiniini kliirens 30...60 ml/min) patsientidel.

Maksakahjustusega patsiendid

Elernap on vastunäidustatud raske maksafunktsiooni häire korral. Eriline ettevaatlikkus on vajalik, kui ravi alustatakse kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni häirega patsientidel.

Manustamisviis

Ettevaatusabinõud enne ravimi käsitlemist või manustamist:

- ravimit tuleb eelistatavalt manustada hommikul, vähemalt 15 minutit enne hommikusööki,
- antud ravimit ei tohi manustada koos greibimahla (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Elernap'i ei tohi kasutada järgmistel juhtudel:

- ülitundlikkus mis tahes AKE inhibiitori või dihidropüridiini tüüpi kaltsiumikanali blokaatori või selle ravimi mis tahes muu koostisosa suhtes;
- anamneesis AKE inhibiitori-raviga seotud angioödeem;
- päriilik või idiopaatiline angioödeem;
- raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6);
- vasaku vatsakese väljavoolu takistus, sh aordi stenoos;
- ravimata südame paispuudulikkus;
- ebastabiilne stenokardia;
- ühe kuu jooksul pärast südameinfarkti;
- raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min), sh dialüüsi saavad patsiendid;
- raske maksakahjustus;
- koosmanustamine järgmistest ravimitega:
 - tugevatoimelised CYP3A4 inhibiitorid (vt lõik 4.5),
 - tsüklosporiin (vt lõik 4.5),
 - greibimahl (vt lõik 4.5);
- Elernap'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1);
- samaaegne kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga. Ravi Elernap'iga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt ka lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Sümptomaatiline hüpotensioon

Sümptomaatilist hüpotensiooni esineb tüsistusteta hüpertensiivsetel patsientidel harva. Enalapriili saavatel hüpertensiooniga patsientidel esineb sümptomaatilist hüpotensiooni sagedamini siis, kui patsiendi vedelikumaht on vähenenud nt diureetilise ravi, soolasisaldust piirava dieedi, dialüüsi, kõhulahtisuse või oksendamise tõttu (vt lõik 4.5). Südamepuudulikkusega patsientidel, kaasneva neerupuudulikkusega või ilma, on täheldatud sümptomaatilist hüpotensiooni. See esineb kõige sagedamini raske südamepuudulikkusega patsientidel, kellele manustatakse lingudiureetikumide suuri annuseid, kellel esineb hüponatreemia või neerufunktsiooni kahjustus. Antud patsientide puhul peab ravi alustama arstliku järelevalve all ning nende tervises seisundit peab enalapriili ja/või diureetikumi annuse muutmisel hoolikalt jälgima. Samu kaalutlusi tuleb arvestada südame isheemiatõve või tserebrovaskulaarset haigust põdevate patsientide puhul, kellel võib ülemäärane vererõhu langus

põhjustada müokardiinfarkti või ajuvereringega seotud haiguste teket.

Hüpotensiooni esinemisel tuleb patsient asetada selili ja vajaduse korral infundeerida veenisiseselt füsioloogilist lahust. Mõõduv hüpotensioon ei ole vastunäidustuseks järgnevate annuste manustamisel; neid saab manustada tavaliselt probleemideta, kui vererõhk on pärast vedelikumahu suurendamist tõusnud.

Mõnel südamepuudulikkusega patsiendil, kellel on normaalne või madal vererõhk, võib enalapriiliga tekkida täiendav süsteemse vererõhu langus. See toime on etteennustatav ega ole tavaliselt ravi katkestamise põhjus. Hüpotensiooni sümptomite ilmnemisel võib osutada vajalikuks vähendada diureetikumi ja/või enalapriili annust või lõpetada ravi.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Primaarne aldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsiendid ei allu tavaliselt antihüpertensiivsetele ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi pärssimise kaudu. Seetõttu ei ole sellise ravimi kasutamine soovitatav.

Siinussõlme nõrkuse sündroom

Lerkanidipiini kasutamisel peab eriti ettevaatlik olema siinussõlme nõrkusega patsientide puhul (ilma südamestimulaatorita).

Vasaku vatsakese düsfunktsioon ja südame isheemiatõbi

Kuigi hemodünaamika uuringutes ei täheldatud vatsakeste funktsiooni halvenemist, peab kaltsiumikanali blokaatorite määramisel vasaku vatsakese düsfunktsiooniga patsientidele olema ettevaatlik. Oletatakse, et südame isheemiatõvega patsientidel on osade lühitoimeliste dihidropüridiini ravikuuri ajal suurenenud kardiovaskulaarne risk. Kuigi lerkanidipiin on pikatoimeline ravim, peab antud patsientide puhul olema ettevaatlik.

Harvadel juhtudel võivad osad dihidropüridiiniid põhjustada prekordiaalset valu või rinnaangiini. Väga harva võib eelnevalt diagnoositud rinnaangiiniga patsientidel süveneda haigushoogude sagedus, kestus või raskus. Üksikjuhtudel võib esineda südameinfarkti (vt lõik 4.8).

Kasutamine neerukahjustuse korral

Eriline ettevaatus enalapriiliga on nõutav ravi alustamisel kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel. Nende patsientide puhul on kaaliumi ja kreatiniini kontsentratsiooni pidev jälgimine tavalise meditsiinilise järelevalve osa.

On täheldatud neerupuudulikkuse seost enalapriiliga, peamiselt raske südamepuudulikkuse või kaasneva neeruhaigusega patsientidel, sh neeruarteri stenoosi korral. Kiirel avastamisel ja vastava raviga on enalapriilist tingitud neerupuudulikkus tavaliselt pöörduv.

Mõnel hüpertensiooniga patsiendil, kellel ei ole neeruhaigust, on enalapriili manustamisel koos diureetikumiga suurenenud vereseerumi urea- ja kreatiniinisaldus. Võib osutada vajalikuks vähendada enalapriili annust ja/või lõpetada diureetikumi kasutamine. Sellises olukorras võiks kahtlustada neeruarteri stenoosi (vt lõik 4.4: Renovaskulaarne hüpertensioon).

Renovaskulaarne hüpertensioon

Hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse risk on suurenenud patsientidel, kellel esineb kahepoolne

neeruarteri stenoos või ühe funktsioneeriva neeruga neeruarteri stenoos ja keda ravitakse AKE inhibiitoritega. Neerufunktsiooni halvenemine võib muuta seerumi kreatiniini sisaldust ainult vähesel määral. Nendel patsientidel tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all, väikese annusega, hoolika annuse tiitrimisega ja neerufunktsiooni jälgimisega.

Neerusiirdamine

Puuduvad kogemused hiljuti toimunud neeru transplantatsiooni järel patsientidele lerkaniidipiini või enalapriili manustamise kohta. Seetõttu ei soovitata Elernap'i nendel patsientidel kasutada.

Maksapuudulikkus

Maksafunktsiooni häirega patsientidel võib lerkaniidipiini vererõhku langetav toime olla tugevnenud. Harva on AKE inhibiitoreid seostatud sündroomiga, mis algab kolestaatilise kollatõve või hepatiidiga ja progresseerub fulminantseks maksanekroosiks ning võib (mõnikord) lõppeda surmaga. Selle sündroomi tekkemehhanism ei ole selge. Patsiendid, kellel tekib ravi ajal AKE inhibiitoritega kollatõbi või märgatav maksaensüümide aktiivsuse tõus, peavad lõpetama AKE inhibiitorite võtmise ja neid tuleb tähelepanelikult jälgida.

Neutropeenia/agranulotsütoos

AKE inhibiitorite kasutamise korral on patsientidel esinenud neutropeeniat/agranulotsütoosi, trombotsütopeeniat ja aneemiat. Normaalse neerutalitluse ja komplitseerivate teguriteta patsientidel esineb neutropeeniat harva. Erilise ettevaatusega peavad enalapriili kasutama patsiendid, kellel esineb veresoonte kollageenhaigus, kes saavad immunosupressiivset ravi, allopurinool- või prokaiinamiidravi või kellel esineb nimetatud riskitegurite kombinatsioon, eriti kui esineb eelnev neerufunktsiooni häire. Mõnedel neist patsientidest tekkisid tõsised infektsioonid, mis üksikudel juhtudel ei allunud intensiivsele ravile antibiootikumidega. Kui enalapriili kasutatakse selliste patsientide raviks, on soovitatav perioodiliselt jälgida leukotsüütide arvu. Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid arstile igast nakkusenähust.

Ülitundlikkus /angioneurootiline turse

Näo, jäsemete, huulte, keele, kõri ja/või neelu angioneurootilist turset on täheldatud angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega (sealhulgas enalapriiliga) ravitud patsientidel. See võib esineda ükskõik millal ravi vältel. Sellistel juhtudel tuleb enalapriili manustamine kohe lõpetada ja alustada sobiva jälgimisega, et tagada sümptomite täielik kadumine enne patsiendi väljakirjutamist. Isegi neil juhtudel, kui esineb ainult keele turse respiratoorse distressita, võivad patsiendid vajada pikemaajalist jälgimist, sest ravi antihistamiinikumide ja kortikosteroididega ei pruugi olla piisav.

Väga harva on teatatud surmajuhtumitest angioödeemi tõttu, mis on seotud neelu või keele tursega. Keele, kõri või neelu haaratusega patsientidel võib tõenäoliselt esineda hingamisteede obstruktsioon, eriti neil, kellel on anamneesis hingamisteede operatsioonid. Keele, kõri või neelu haaratuse korral, kui esineb hingamisteede sulguse oht, peab rakendama kohe vastavat ravi, sh naha alla manustatav epinefriinilahus 1: 1000 (0,3...0,5 ml) ja/või vaba hingamisteed tagavad meetmed.

Mustanahaliste rassi esindajatel on võrreldes ülejäänud rassidega AKE inhibiitorite tarvitamise ajal suurem angioödeemi esinemissagedus.

Patsientidel, kellel on anamneesis AKE inhibiitoritega mitteseotud angioödeem, võib esineda suurem angioödeemi tekkimise risk AKE inhibiitorite manustamisel (vt lõik 4.3).

AKE inhibiitorite kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud angioödeemi suurenenud riski tõttu. Ravi sakubitriili/valsartaaniga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast viimast Elernap'i annust. Ravi Elernap'iga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine koos ratsekadotriili, mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga võib põhjustada angioödeemi (nt hingamisteede või keele turse koos respiratoorse kahjustusega või ilma) suurenenud riski (vt lõik 4.5). Ravi alustamisel ratsekadotriili, mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga patsiendil, kes juba võtab AKE inhibiitorit, tuleb olla ettevaatlik.

Anafülaktoidsed reaktsioonid desensitisatsiooni ajal putukamürkidega

Patsientidel, kes kasutavad AKE inhibiitoreid kiletiivaliste mürgiga desensitisatsiooni ajal, on harva esinenud eluohtlikke anafülaktoidseid reaktsioone. Nende reaktsioonide vältimiseks katkestati ajutiselt ravi AKE inhibiitoriga enne iga desensitisatsiooni.

Anafülaktoidsed reaktsioonid LDL-afereesi ajal

Harva on patsientidel, kes saavad AKE inhibiitoreid väikese tihedusega lipoproteiinide (LDL) afereesi ajal dekstraansulfaadiga esinenud eluohtlikke anafülaktoidseid reaktsioone. Nende reaktsioonide vältimiseks katkestati ajutiselt ravi AKE inhibiitoriga enne iga afereesi.

Hüpoglükeemia

Suukaudseid diabeediravimeid või insuliini tarvitavad diabeetikud, kes alustavad ravi AKE inhibiitoriga, peavad end hoolikalt hüpoglükeemia suhtes jälgima, eriti kombinatsioonpreparaadi esimesel kasutuskuul (vt lõik 4.5).

Köha

AKE inhibiitorite kasutamisel on teatatud köhast. Oma iseloomult on köha mitteproduktiivne, püsiv ja kaob pärast ravi lõpetamist. AKE inhibiitoritest põhjustatud köha tuleb käsitleda kui köha diferentsiaaldiagnoosi osa.

Kirurgia/anesteesia

Patsientidel, kellele planeeritakse teha suur operatsioon või anesteesia hüpotensiooni tekitavate ravimitega, võib enalapriil blokeerida angiotensiin II tekkimist, mis järgneb kompensatoorsele reniini vabanemisele. Kui esineb hüpotensioon ja selle on tõenäoliselt põhjustanud mainitud mehhanism, saab seda korrigeerida vedelikumahu suurendamisega.

Hüperkaleemia

AKE inhibiitorid võivad põhjustada hüperkaleemiat, sest need inhibeerivad aldosterooni vabanemist. Normaalse neerutalitlusega patsientidel ei ole see toime oluline. Hüperkaleemia riskitegurid on neerupuudulikkus, halvenenud neerufunktsioon, vanus (> 70 aasta), suhkurtõbi, sellega seonduvad nähud, eriti dehüdratsioon, südamepuudulikkuse äge dekompensatsioon, metaboolne atsidoos ja kaaliumi säästvate diureetikumide (nt spironolaktoon, eplerenoon, triamteren või amiloriid), kaaliumilisandite või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate samaaegne kasutamine; või ilmneb see oht nendel patsientidel, kes kasutavad teisi seerumi kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid (nt hepariin, trimetoprim või ko-trimoksasool ehk trimetoprim/sulfametoksasool ja eriti aldosterooni antagonistid või angiotensiini retseptorite blokaatorid). Kaaliumilisandite, kaaliumi säästvate diureetikumide või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate kasutamine, eriti neerufunktsiooni häiretega patsientidel, võib viia seerumi kaaliumisisalduse olulise suurenemiseni. Hüperkaleemia võib põhjustada tõsiseid, mõnikord surmaga lõppevaid arütmiaid. AKE inhibiitoreid manustavatel patsientidel tuleb kaaliumi säästvaid diureetikume ja angiotensiini retseptori blokaatoreid kasutada ettevaatlikult ning jälgida seerumi kaaliumisisaldust ja neerutalitlust. Kui ülalmainitud ravimeid on siiski vaja koos enalapriiliga kasutada, tuleb neid manustada ettevaatusega ja regulaarselt kontrollida kaaliumisisaldust seerumis (vt lõik 4.5).

Liitium

Liitiumi ja enalapriili kombinatsioon ei ole üldjuhul soovitatav (vt lõik 4.5).

CYP3A4 indutseerijad

CYP3A4 indutseerijad, nt krambilvastased ravimid (nt fenütoiin, karbamasepiin) ja rifampitsiin, võivad vähendada lerkaniidipiini kontsentratsiooni seerumis, nii et ravimi mõju võib olla oodatust nõrgem (vt lõik 4.5).

Etnilised erinevused

Nagu teiste AKE inhibiitorite puhul, võib ka enalapriil mustanahalistel patsientidel olla vähem tõhus vererõhu langetamisel, arvatavasti väikese reniini sisalduse suurema esinemissageduse tõttu kõrge vererõhuga mustanahaliste populatsioonis.

Rasedus

Elernap'i kasutamine raseduse ajal ei ole soovitatav.

AKE inhibiitorite, sh enalapriili kasutamist ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui jätkuvat ravi AKE inhibiitoriga peetakse äärmiselt vajalikuks, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, millel on raseduse ajal kasutamise jaoks kindlaks määratud ohutusprofiil. Raseduse tuvastamisel tuleb ravi AKE inhibiitoritega kohe lõpetada ja vajaduse korral alustada alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Ka lerkaniidipiini ei soovitata kasutada raseduse ajal ega rasedust planeerivatel naistel (vt lõik 4.6).

Imetamine

Elernapi kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav (vt lõik 4.6).

Lapsed

Selle seose ohutust ja efektiivsust ei ole lastel tõendatud.

Alkohol

Alkoholi kasutamist peab vältima, sest see võib soodustada vererõhuravimite veresooni laiendavat toimet (vt lõik 4.5).

Laktoos

Elernap sisaldab laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

Naatrium

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Muud vererõhuravimid (nt diureetikumid, beetablokaatorid, alfablokaatorid jm ravimid) võivad tugevdada Elernap'i vererõhku langetavat toimet.

Lisaks on täheldatud kombinatsioonpreparaadi ühe või enama koostisosa järgmiste koostoimete esinemist.

Enalapriilmaleaat

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) sagenemisega, võrreldes monoteeraapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad

AKE inhibiitorid vähendavad diureetikumide kasutamisest tingitud kaaliumikadu. Kuigi seerumi kaaliumisisaldus jääb tavaliselt normi piiresse, võib mõnel enalapriiliga ravitud patsiendil tekkida hüperkaleemia. Kaaliumi säästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, eplerenoon, triamteren või amiloriid), kaaliumilisandid või soolaasendajad võivad põhjustada seerumi kaaliumisisalduse olulist suurenemist. Ettevaatlik tuleb olla ka Elernap'i manustamisel koos teiste seerumi kaaliumisisaldust suurendavate ravimitega, nagu trimetoprim ja ko-trimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool), sest trimetoprim toimib teadaolevalt kaaliumi säästva diureetikumina, nagu amiloriid. Seetõttu ei ole Elernap'i kombinatsioon eelmainitud ravimitega soovitatav. Kui nende samaaegne kasutamine on tõestatud hüpokaleemia tõttu näidustatud, tuleb neid kasutada ettevaatusega ja seerumi kaaliumisisaldust sageli jälgida (vt lõik 4.4).

Liitium

Liitiumi samaaegsel manustamisel koos AKE inhibiitoritega on teatatud liitiumi seerumikontsentratsioonide ja toksilisuse pöörduvast suurenemisest. Tiasiiddiureetikumide samaaegne kasutamine võib liitiumisisaldust veelgi suurendada ja ühtlasi suurendada AKE inhibiitorite kasutamise kaasnega liitiumimürgistuse riski. Enalapriili kasutamine koos liitiumiga ei ole soovitatav, kuid kui kombinatsioon on vajalik, tuleb seerumi liitiumisisaldust tähelepanelikult jälgida (vt lõik 4.4).

Diabeedivastased ravimid

Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et samaaegne AKE inhibiitorite ja diabeedivastaste ravimite (insuliin, suukaudsed hüpopglükeemilised ravimid) manustamine võib põhjustada vere glükoosisaldust vähendava toime tugevnemist koos hüpopglükeemia tekkeriskiga. See fenomen esines tõenäolisemalt kombineeritud ravi esimeste nädalate jooksul ja just neerufunktsiooni häirega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Diureetikumid (tiasiidid või lingudiureetikumid)

Eelnev suures annuses diureetikumide kasutamine võib enalapriilravi alustamisel põhjustada veremahu vähenemist ja hüpotensiooni tekkimise ohtu (vt lõik 4.4). Hüpotensiivset toimet saab vähendada, kui lõpetada diureetiline ravi, suurendada vedelikumahtu või soolakogust või alustada enalapriilravi väikeste annustega.

Teised hüpertensioonivastased ravimid

Nende ravimite samaaegne kasutamine võib enalapriili hüpotensiivset toimet tugevdada. Nitroglütseriini ja teiste nitraatide või teiste vasodilataatorite samaaegne kasutamine võib vererõhku veelgi langetada.

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorid

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 inhibiitorid (COX-2 inhibiitorid) võivad vähendada diureetikumide ja teiste hüpertensioonivastaste ravimite toimet. Seepärast võivad MSPVA-d, sh selektiivsed COX-2 inhibiitorid vähendada angiotensiin II retseptori antagonistide või AKE-inhibiitorite antihüpertensiivset toimet.

MSPVA-de (sh COX-2 inhibiitorid) ja angiotensiin II retseptori antagonistide või AKE inhibiitorite samaaegne manustamine avaldab täiendavat toimet seerumi kaaliumisisalduse suurenemisele ja selle tulemuseks võib olla neerufunktsiooni halvenemine. Need toimed on tavaliselt pöörduvad. Harva võib tekkida äge neerupuudulikkus, eriti puuduliku neerufunktsiooniga patsientidel (nt eakad või dehüdreeritud patsiendid, sh diureetikumravi saavad patsiendid). Seetõttu tuleb seda kombinatsiooni manustada ettevaatusega patsientidele, kellel on kahjustatud neerufunktsioon. Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud. Pärast samaaegse ravi alustamist ja perioodiliselt hiljem tuleb mõelda neerufunktsiooni jälgimisele.

Alkohol

Alkohol võimendab AKE inhibiitorite vererõhku langetavat toimet.

Tritsüklilised antidepressandid/antipsühhootikumid/anesteetikumid/narkootilised ained

Samaaegne teatud anesteetiliste ravimite, tritsükliliste antidepressantide ja antipsühhootikumide kasutamine koos AKE inhibiitoritega võib viia vererõhu edasisele langusele (vt lõik 4.4).

Sümpatomimeetikumid

Sümpatomimeetikumid võivad AKE inhibiitorite hüpertensioonivastast toimet nõrgendada.

Atsetüülsalitsüülhape, trombolüütikumid ja beetablokaatorid

Enalapriili ning atsetüülsalitsüülhappe (kardiovaskulaarsete haiguste profülaktikaks sobivates annustes), trombolüütikumide ja beetablokaatorite samaaegne manustamine ei põhjusta probleeme.

Sakubitriil/valsartaan

AKE inhibiitorite kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud, kuna see suurendab angioödeemi riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

mTOR inhibiitorid (nt temsiroliimus, everoliimus, siroliimus)

AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine mTOR-i inhibiitoritega (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) võib põhjustada angioödeemi suurenenud riski (vt lõik 4.4).

Vildagliptiin

AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine vildagliptiiniga võib põhjustada angioödeemi suurenenud riski (vt lõik 4.4).

Ratsekadotriil

AKE inhibiitorid (nt perindopriil) põhjustavad teadaolevalt angioödeemi. AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine ratsekadotriiliga (ravim, mida kasutatakse ägeda kõhulahtisuse raviks) võib põhjustada angioödeemi suurenenud riski (vt lõik 4.4).

Tsüklosporiin

AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel koos tsüklosporiiniga võib tekkida hüperkaleemia. Soovitatav on jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

Hepariin

AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel hepariiniga võib tekkida hüperkaleemia. Soovitatav on jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

Ko-trimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool)

Samaaegselt ko-trimoksasooli (trimetoprim/sulfametoksasool) võtvatel patsientidel on suurem risk hüperkaleemia tekkeks (vt lõik 4.4).

Kuld

Süstitava kulla (naatriumaurotiomalaat) ja AKE inhibiitori, sh enalapriili koosmanustamine on harva põhjutanud patsientidel nitritoidseid reaktsioone (sümptomid on näoõhetus, iiveldus, oksendamine ja hüpotensioon).

Lerkanidipiin

CYP3A4 inhibiitorid

Et lerkanidipiini metabolism toimub ensüümi CYP3A4 kaudu, võib CYP3A4 inhibiitorite ja indutseerijate samaaegne manustamine mõjutada lerkanidipiini metabolismi ning eritumist. Lerkanidipiini ja tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitorite (nt ketokonasool, itrakonasool, ritonaviir, erütromütsiin, troleandomütsiin) kombineerimine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Koostoime uuringus ketokonasooliga (tugev CYP3A4 inhibiitor) täheldati lerkanidipiini plasmasisalduse märkimisväärset suurenemist (ravimi kontsentratsiooni / aja kõvera aluse pindala (AUC) 15-kordne tõus ja eutomeer S-lerkanidipiini C_{max} -i väärtuse 8-kordne tõus).

Tsüklosporiin

Lerkanidipiini ei tohi kasutada samal ajal koos tsüklosporiiniga (vt lõik 4.3). Ravimite koosmanustamisel on täheldatud mõlema ravimi sisalduse suurenemist vereplasmas. Tervetel noortel vabatahtlikel läbi viidud uuringus, kus tsüklosporiini manustati 3 tundi pärast lerkanidipiini, ei täheldatud lerkanidipiini plasmasisalduse muutust, kuid tsüklosporiini AUC suurenes 27%. Lerkanidipiini ja tsüklosporiini samaaegsel manustamisel suurenes lerkanidipiinisaldus plasmas 3 korda ja tsüklosporiini AUC 21% võrra.

Greibimahl

Lerkanidipiini ei tohi kasutada koos greibimahlaga (vt lõik 4.3).

Nagu teiste dihidropüridiinide puhul, võib greibimahl pärssida lerkanidipiini metabolismi. See

suurendab lerkaniidipiini süsteemset saadavust ja võimendab vererõhku langetavat toimet.

Alkohol

Alkoholi tarvitamist peab vältima, sest see võib võimendada hüpertensiooniravimite veresooni laiendavat toimet (vt lõik 4.4).

CYP3A4 substraadid

Lerkaniidipiini ja teiste CYP3A4 substraatide, näiteks terfenadiini, astemisooli, III klassi antiarütmikumide (nt amiodaroon, kinidiin) samaaegsel määramisel peab olema ettevaatlik.

CYP3A4 indutseerijad

Lerkaniidipiini ja CYP3A4 indutseerijate, näiteks krambivastaste ravimite (nt fenütoin, karbamasepiin) ja rifampitsiini kooskasutamisel peab olema ettevaatlik, sest lerkaniidipiini vererõhku langetav toime võib olla nõrgenenud. Seetõttu peab vererõhku tavalisest sagedamini jälgima.

Digoksiin

20 mg lerkaniidipiini manustamisel ei ilmnenud pikka aega beeta-metüüldigoksiiniga ravitud patsientidel farmakokineetilisi koostoimeid. Digoksiini saaval tervetel vabatahtlikel täheldati pärast 20 mg lerkaniidipiini manustamist digoksiini C_{max} -i väärtuse suurenemist keskmiselt 33%; Samas AUC ega renaalne kliirens ei muutunud oluliselt. Samal ajal digoksiini tarvitavaid patsiente peab hoolikalt jälgima digoksiinimürgistuse sümptomite suhtes.

Midasolaam

Eakatel vabatahtlikel parandas samaaegne 20 mg midasolaami suukaudne manustamine lerkaniidipiini imendumist (ligikaudu 40%) ja vähendas selle imendumiskiirust (t_{max} pikenes 1,75 tunnilt 3 tunnini). Midasolaami kontsentratsioonid ei muutunud.

Metoprolol

Lerkaniidipiini ja metoprololi (peamiselt maksa kaudu erituv beetablokaator) koosmanustamisel metoprololi biosaadavus ei muutunud, samas kui lerkaniidipiini biosaadavus vähenes 50%. Et beetablokaatorid vähendavad maksa verevoolu, võib selline toime esineda ka teiste samasse ravimrühma kuuluvate preparaatide puhul. Sellest hoolimata on beeta-adrenoretseptorite blokaatorite ja lerkaniidipiini koosmanustamine ohutu.

Tsimetidiin

Lerkaniidipiini ja tsimetidiini 800 mg suuruse ööpäevase annuse koosmanustamine ei mõjuta oluliselt lerkaniidipiini plasmisisaldust. Suuremate annustega peab olema ettevaatlik, sest lerkaniidipiini biosaadavus ja seega selle vererõhku langetav toime võivad olla tugevnenud.

Fluoksetiin

Tervetel 65 ± 7 aasta vanustel (keskmine ±SD) vabatahtlikel läbi viidud koostoimeuuringus fluoksetiiniga (CYP2D6 ja CYP3A4 inhibiitor) ei täheldatud lerkaniidipiini farmakokineetika olulisi muutusi.

Simvastatiin

20 mg lerkaniidipiini ja 40 mg simvastatiini korduval koosmanustamisel ei muutunud lerkaniidipiini AUC oluliselt, samas kui simvastatiini AUC suurenes 56% ja selle peamise aktiivse metaboliidi, beeta-hüdroksühappe, AUC suurenes 28%. Antud muutustel ei ole ilmselt kliinilist tähendust. Kui lerkaniidipiini manustatakse hommikuti ja simvastatiini juhendipõhiselt õhtuti, ei tohiks esineda ravimite koostoimet.

Varfariin

20 mg lerkaniidipiini koosmanustamine ei muutnud tühja kõhuga tervetel vabatahtlikel varfariini farmakokineetikat.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Enalapriil

AKE inhibiitorite (enalapriil) kasutamine ei ole raseduse esimese trimestri ajal soovitatav (vt lõik 4.4). AKE inhibiitorite (enalapriil) kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised tõendid AKE inhibiitorite kasutamise teratogeensuse riskist raseduse esimesel trimestril ei ole veenvad, kuid ei saa välistada vähest riski suurenemist. Välja arvatud juhul, kui jätkuvat ravi AKE inhibiitoriga peetakse äärmiselt vajalikuks, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele hüpertensioonivastasele ravile, millel on raseduse ajal kasutamise jaoks kindlaks määratud ohutusprofiil. Kui rasedus on tuvastatud, tuleb ravi AKE inhibiitoritega kohe lõpetada ja alustada vajadusel kohase alternatiivse raviga.

Teadaolevalt on ravi AKE inhibiitoritega raseduse teisel ja kolmandal trimestril inimestel fetotoksiline (põhjustab neerufunktsiooni halvenemist, oligohüdramnioni, pidurdab kolju luustumist) ning põhjustab ka neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Emal on esinenud oligohüdramnioni, eeldatavasti loote neerufunktsiooni nõrgenemise tõttu, ning see võib põhjustada jäsemete kontraktuure, näo-kolju väärarendeid ja kopsude hüpoplastilist arengut. Kui alates raseduse teisest trimestrist on kasutatud AKE inhibiitoreid, on soovitatav ultraheliuuringuga kontrollida loote neerufunktsiooni ja koljut. Imikuid, kelle emad on kasutanud AKE inhibiitoreid, tuleb põhjalikult jälgida hüpotensiooni esinemise suhtes (vt ka lõigud 4.3 ja 4.4).

Lerkanidipiin

Lerkanidipiiniga läbi viidud loomkatsetes ei ole täheldatud teratogeenseid toimeid, kuid teiste dihidropüridiiniühendite puhul on teratogeenseid toimeid täheldatud.

Lerkanidipiini kasutamise kohta raseduse ajal andmed puuduvad. Seetõttu ei soovitata seda kasutada raseduse ajal või fertiilses eas naistel, välja arvatud siis, kui kasutatakse efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Enalapriil ja lerkanidipiin

Enalapriilmaleaadi ja lerkanidipiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsete põhjal ei saa välistada kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Elernap'i ei tohi kasutada raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal. Seda ei ole soovitatav kasutada raseduse esimese trimestri ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Enalapriil

Piiratud farmakokineetilised andmed näitavad rinnapiimas väga väikseid kontsentratsioone (vt lõik 5.2). Kuigi näib, et need kontsentratsioonid on kliiniliselt ebaolulised, ei soovitata Elernap'i kasutada enneaegsete vastsündinute imetamise ajal ja esimesel paaril sünnitusjärgsel nädalal, sest esineb teoreetiline risk südame-veresoonkonna ning neerukahjustuse tekkeks. Pealegi ei ole selle kohta piisavalt kliinilist kogemust. Vanema imiku korral võib Elernap'i kasutamist imetaval emal kaaluda, kui ravi on emale vajalik ja last jälgitakse kõikide kõrvaltoimete tekkimise suhtes.

Lerkanidipiin

Ei ole teada, kas lerkanidipiin eritub rinnapiima.

Enalapriil ja lerkaniidipiin

Kokkuvõttes ei ole Elernap'i kasutamine imetamise ajal soovitatav.

Fertiilsus

Mõnedel patsientidel, kes on saanud ravi kaltsiumikanali blokaatoritega, on täheldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatoosoidide peaosas, mis võivad kahjustada viljastamist. Pärast korduvalt ebaõnnestunud *in vitro* viljastamist ja muude põhjuste välistamist võib põhjusena kaaluda kaltsiumikanali blokaatoreid.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Elernap mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Siiski peab olema ettevaatlik, sest esineda võivad peeringlus, jõuetus, väsimus ja harva unisus (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Lerkaniidipiini ohutust on hinnatud viies topeltpimedas kontrollitud kliinilises uuringus ja kahes pikaajalises avatud jätkufaasis. Kokku 1141 patsienti said enalapriili ja lerkaniidipiini. Kombinatsioonravis täheldatud kõrvaltoimed olid sarnased nendega, mida täheldati juba ühe või teise koostisosa eraldi andmisel. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ravi ajal lerkaniidipiiniga olid köha (4,03%), peeringlus (1,67%) ja peavalu (1,67%).

Kõrvaltoimete koondtabel

Allolevas tabelis on kõrvaltoimed, mida täheldati kliinilistes uuringutes enalapriili ja lerkaniidipiiniga ning mille kohta on olemas põhjuslikud seosed, loetletud MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduste alusel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Esinemissagedus Organsüsteemi klass	Sage ($\geq 1/100$ kuni < 10)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>		Trombotsütopeenia	Hemoglobiinisalduse vähenemine
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			Ülitundlikkus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>		Hüperkaleemia	
<i>Psühhiaatrilised häired</i>		Ärevus	
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Peeringlus, peavalu	Posturaalne peeringlus	
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>		Vertiigo	Tinnitus
<i>Südame häired</i>		Südamepekslemine, tahhükardia	
<i>Vaskulaarsed häired</i>		Nahaõhetus, hüpotensioon	Vereringe kollaps
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Köha		Kurgukuivus, neelu- ja kõrivalu
<i>Seedetrakti häired</i>		Kõhuvalu, kõhukinnisus, iiveldus	Düspepsia, huuleödeem, keele seotud häired,

			kõhulahtisus, suukuivus, gingiviit
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>		ALAT suurenemine, ASAT suurenemine	
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		Erüteem	Angioödeem, näoturse, dermatiit, lööve, urtikaaria
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>		Liigesevalu	
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>		Pollakisuuria	Noktuuria, polüuuria
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>			Erektsioonihäire
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>		Väsimus, asteenia, kuumatunne, perifeerne ödeem	

Kõrvaltoimed, mis esinesid ainult ühel patsiendil, on esinemissageduse „harv“ all.

Lisateave üksikkomponentide kohta

Enalapriil eraldi

Enalapriili kohta teatatud kõrvaltoimete hulka kuuluvad:

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: aneemia (sh aplastiline ja hemolüütiline).

Harv: neutropeenia, hemoglobiinsisalduse vähenemine, hematokriti vähenemine, trombotsütopeenia, agranulotsütoos, luuüdi depressioon, pantsütopeenia, lümfadenopaatia, autoimmuunhaigused.

Endokriinsüsteemi häired

Teadmata: antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (SIADH).

Ainevahetus- ja toitumishäired

Aeg-ajalt: hüpoplükeemia (vt lõik 4.4).

Psühhiaatrilised häired

Sage: depressioon.

Aeg-ajalt: segasusseisund, unisus, unetus, närvilisus, vertiigo.

Harv: ebatavalised unenäod, unehäired.

Närvisüsteemi häired

Väga sage: pearinglus.

Sage: peavalu.

Aeg-ajalt: paresteesia.

Silma kahjustused

Väga sage: hägustunud nägemine.

Südame häired

Sage: rütmihäired, stenokardia, tahhükardia, valu rindkeres.

Aeg-ajalt: südamepekslemine, müokardiinfarkt, tõenäoliselt sekundaarselt ülemäärasele hüpotensioonile suure riskiga patsientidel (vt lõik 4.4).

Vaskulaarsed häired

Sage: hüpotensioon (sh ortostaatiline hüpotensioon), süngoop, tserebrovaskulaarne häire*, tõenäoliselt sekundaarselt ülemäärasele hüpotensioonile suure riskiga patsientidel (vt lõik 4.4).

Aeg-ajalt: nahaõhetus, ortostaatiline hüpotensioon,

Harv: Raynaud' fenomen.

*Esinemissageduse määrad olid kliinilistes uuringutes võrreldavad nii platseebo- kui ka aktiivse võrdlusravimi kontrollrühmades.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga sage: köha.

Sage: düspnoe.

Aeg-ajalt: rinorröa, kurguvalu ja kurgukähedus, bronhospasm/astma.

Harv: kopsu infiltratsioon, nohu, allergiline alveoliit/eosinofiilne pneumoonia.

Seedetrakti häired

Väga sage: iiveldus.

Sage: kõhulahtisus, kõhuvalu, maitsemeele muutused.

Aeg-ajalt: soolesulgus, pankreatiit, oksendamine, düspepsia, kõhukinnisus, anoreksia, maoärritused, suukuivus, peptiline haavand.

Harv: stomatiit, aftoosne stomatiit, glossiit.

Väga harv: soole angioödeem.

Maksa ja sapiteede häired

Harv: maksapuudulikkus, hepatiit – kas hepatotsellulaarne või kolestaatiline, nekroosi hõlmav hepatiit, kolestaas (sh ikterus).

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: lööve, ülitundlikkus/angioneurootiline ödeem: teatatud on näo, jäsemete, huulte, keele, kõri ja/või neelu angioneurootilisest ödeemist (vt lõik 4.4).

Aeg-ajalt: liighigistamine, sügelus, nõgeslööve, alopeetsia.

Harv: multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, ekfoliatiivne dermatiit, toksiline epidermaalne nekrolüüs, villtõbi, erütroderma.

On esinenud sümptomite kompleks, mille hulka kuuluvad kas üks või mitu järgnevat sümptomit: palavik, serosiit, vaskuliit, lihasvalu/müosiit, artralgia/artriit, positiivsed tuumavastased antikehad (ANA), kiirenenud settereaktsioon (ESR), eosinofiilia ja leukotsütoos. Võib esineda lööve, fotosensitiivsus või teised dermatoloogilised nähud.

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: neerukahjustus, neerupuudulikkus, proteiinuuria.

Harv: oliguuria.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: erektsioonihäire.

Harv: günekomastia.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: jõuetus.

Sage: väsimus.

Aeg-ajalt: lihaskrambid, nahaõhetus, tinnitus, halb enesetunne, palavik.

Uuringud

Sage: hüperkaleemia, seerumi kreatiniinisalduse suurenemine.

Aeg-ajalt: vere ureasisalduse suurenemine, hüponatreemia.

Harv: maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, seerumi bilirubiinisalduse suurenemine.

Lerkanidipiin eraldi

Kontrollitud kliinilistes uuringutes olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed peavalu, pearinglus, perifeersed tursed, tahhükardia, südamepekslemine ja nahaõhetus. Iga loetletud kõrvaltoime esines vähem kui 1%-l patsientidest.

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: ülitundlikkus.

Psühhiaatrilised häired

Harv: unisus.

Närvisüsteemi häired

Aeg-ajalt: peavalu, pearinglus.

Südame häired

Aeg-ajalt: tahhükardia, palpitatsioonid.

Harv: stenokardia.

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt: nahaõhetus.

Väga harv: sünkoop.

Seedetrakti häired

Harv: iiveldus, düspepsia, kõhulahtisus, kõhuvalu, oksendamine.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Harv: lööve.

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Harv: lihasvalu.

Neerude ja kuseteede häired

Harv: polüuuria.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Aeg-ajalt: perifeersed tursed.

Harv: jõuetus, väsimus.

Turuletulekujärgselt on spontaanselt teatatud väga harva (< 1/10 000) esinevatest järgmistest kõrvaltoimetest: igemete hüpertroofia, seerumi maksa transaminaaside aktiivsuse pöörduv tõus, hüpotensioon, sagenenud urineerimine ja rindkerevalu.

Osad dihüdropüridiinid võivad harva põhjustada prekordiaalset paikset valu või stenokardiat. Väga harva võib eelneva stenokardiaga patsientidel esineda haigushoogude sageduse suurenemist, kestuse pikenedamist või raskusastme tõusu. Üksikjuhtudel võib tekkida südameinfarkt.

Lerkanidipiinil ei ole täheldatud toimet vere glükoosisaldusele või seerumi lipiididesaldusele.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Turuletulekujärgse kogemuse käigus teatati mõnedest hospitaliseerimist vajanud tahtliku üleannustamise juhtudest enalapriili/lerkanidipiini manustamisel annustes 100...1000 mg kummagi ravimi korral. Teatatud sümptomeid (süstoolse vererõhu langus, bradükardia, rahutus, unisus ja küljevalu) võis põhjustada ka teiste ravimite (nt beetablokaatorid) samaaegne manustamine suurtes annustes.

Üleannustamise sümptomid enalapriili ja lerkanidipiini monoterapia korral:

Seni enalapriili kasutamisel teatatud kõige märkimisväärsamad üleannustamise sümptomid on hüpotensioon (tekib ligikaudu kuus tundi pärast tablettide võtmist) koos reniini-angiotensiini süsteemi blokeerumisega ja stuupor.

AKE inhibiitorite üleannustamisega seotud sümptomite hulka võivad kuuluda vereringe šokk, elektrolüütide tasakaalu häired, neerupuudulikus, hüperventilatsioon, tahhükardia, palpitatsioonid, bradükardia, pearinglus, ärevus ja kõha. Pärast 300 mg ja 440 mg enalapriili tarvitamist on teatatud enalapriilaadi seerumisisalduse suurenemisest, mis on terapeutilistest annustest vastavalt 100 ja 200 korda suuremad.

Nagu teistegi dihidropüridiinide korral võib lerkanidipiini üleannustamine eeldatavalt põhjustada ülemäära perifeerset vasodilatatsiooni koos väljendunud hüpotensiooni ja reflekstahhükardiaga.

Üleannustamise ravi enalapriili ja lerkanidipiini monoterapia korral:

Enalapriili üleannustamise soovitatav ravi on füsioloogilise lahuse intravenoosne infusioon. Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient asetada šokiasendisse. Võimaluse korral võib kaaluda angiotensiin II infusiooni ja/või katehoolamiinide intravenoosset manustamist. Kui tabletid võeti sisse hiljuti, peab tarvitusele võtma enalapriilmaleaadi väljutamise meetmed (nt oksendamine, maoloputus, adsorbentide või naatriumsulfaadi manustamine). Enalapriili saab süsteemsest vereringest eemaldada hemodialüüsiga (vt lõik 4.4). Ravile allumatu bradükardia korral on näidustatud südamestimulaatori paigaldamine. Pidevalt tuleb jälgida elulisi näitajaid ning elektrolüütide ja kreatiini kontsentratsiooni vereseerumis.

Lerkanidipiini üleannustamisel võib raske hüpotensiooni, bradükardia ja teadvusekao korral abi olla südame-veresoonkonda toetavast ravist, mille puhul manustatakse bradükardia raviks veenisiseselt atropiini.

Lerkanidipiini pikenenud farmakoloogilist toimet silmas pidades peab üleannuse saanud patsientide kardiovaskulaarset seisundit jälgima vähemalt 24 tundi. Dialüüsi kasulikkuse kohta andmed puuduvad. Et ravim on väga lipofiilne, ei saa riskiaja pikkust hinnata ravimi plasmasisalduse abil. Dialüüsist ei pruugi olla abi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja kaltsiumikanali blokaatorid: enalapriil ja lerkanidipiin, ATC-kood: C09BB02.

Elernap on AKE inhibiitori (enalapriil) ja kaltsiumikanali blokaatori (lerkanidipiin) fikseeritud kombinatsioonpreparaat, kaks antihüpertensiivset ühendit koos täiendava toime mehhanismiga vererõhu langetamiseks essentsiaalse hüpertensiooniga patsientidel.

Enalapriil

Enalapriilmaleaat on enalapriili maleaatsool –kahe aminohappe (L-alaniin ja L-proliin) derivaat. Angiotensiini konverteeriv ensüüm (AKE) on peptidüldipeptidaas, mis katalüüsib angiotensiin I muutumist vasopressoorseks aineks angiotensiin II. Pärast imendumist hüdrolyüsitakse enalapriil enalapriilaadiks, mis inhibeerib AKE-t. AKE inhibeerimine põhjustab angiotensiin II sisalduse

vähendamist plasmas, mis toob kaasa plasma reniiniaktiivsuse suurenemise (reniiniivabastuse negatiivse tagasiside eemaldamise tõttu) ja aldosteroonisekretsiooni vähendamise.

Et AKE on identne kininaas II-ga, võib enalapriil inhibeerida ka bradükiniini (tugevatoimeline vasodepressori peptiid) degradatsiooni. Selle mehhanismi rolli enalapriili ravitoimetes ei ole veel siiski mõistetud.

Ehkki mehhanism, mille kaudu enalapriil vähendab vererõhku, omistatakse peamiselt reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi supressioonile, on enalapriil hüpertensioonivastane isegi väikese reniinisaldusega patsientidel.

Enalapriili manustamine hüpertensiivsetele patsientidele vähendab vererõhku nii lamavas kui ka seisvas asendis ilma pulsi märkimisväärse kiirenemiseta.

Sümptomaatiline posturaalne hüpotensioon on harv. Mõnedel patsientidel võib optimaalse vererõhu languse tekkimine nõuda mitut ravinädalat. Enalapriili kasutamise järsk katkestamine ei ole seostunud vererõhu kiire tõusuga.

AKE aktiivsuse efektiivne inhibeerimine tekib tavaliselt 2...4 tundi pärast enalapriili ühekordse annuse suukaudset manustamist. Antihüpertensiivse toime algust täheldati tavaliselt ühe tunni möödumisel ja vererõhu maksimaalne langemine toimus 4...6 tundi pärast manustamist. Toime kestus sõltub annusest, kuid soovitatavate annuste juures on antihüpertensiivsed ja hemodünaamilised toimed kestnud vähemalt 24 tundi.

Hemodünaamilistes uuringutes essentsiaalse hüpertensiooniga patsientidel kaasnes vererõhu langusega perifeerse arteriaalse vastupanu vähenemine koos südame minutimahu suurenemisega ja südame löögisageduse vähese muutusega või muutuseta. Enalapriili manustamise järgselt suurenes neerude verevool; glomerulaarfiltratsiooni kiirus ei muutunud. Ühtegi tõendit naatriumi- või veepeetuse kohta ei esinenud. Ravieelse aeglase glomerulaarfiltratsiooni kiirusega patsientidel see kiirus siiski tavaliselt suurenes.

Lühiajalistes kliinilistes uuringutes neeruhaigustega diabeetilistel ja mittediabeetilistel patsientidel täheldati pärast enalapriili manustamist albuminuuria ning IgG ja üldvalgu kuseteede kaudu väljutamise vähenemist.

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and *i*n combination with Ramipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoteraapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Lerkanidipiin

Lerkanidipiin on dihidropüridiini rühma kuuluv kaltsiumikanali antagonist, mis pärsib kaltsiumiioonide transmembraanset sissevoolu südame- ja silelihasrakkudesse. Vererõhku langetav mehhanism põhineb veresoonte silelihaseid otseselt lõõgastaval toimel, mistõttu väheneb ka üldine perifeerne resistentsus. Lerkanidipiini kõrge membraani jaotuskoefitsiendi tõttu on sel pikaajaline vererõhku langetav toime ning selle suure vaskulaarse selektiivsuse tõttu ei ole lerkanidipiinil negatiivset inotropset toimet.

Kuna lerkanidipiini toime veresoontele algab järk-järgult, on hüpertensiooniga patsientidel täheldatud harva kaasneva reflektorse tahhükardiaga ägedat hüpotensiooni teket.

Nagu muude asümmeetriliste 1,4-dihidropüridiini puhul, põhineb ka lerkanidipiini vererõhku langetav toime peamiselt selle (S)-enantiomeeril.

Enalapriil/lerkanidipiin

Nende ainete kombinatsioonil on täiendav antihüpertensiivne toime, langetades vererõhku suuremal määral kui kumbki komponent eraldi.

Pöördelises III faasi topeltpimedas platseeboga kontrollitud kliinilises uuringus 342 uuritavaga, kellel puudus ravivastus lerkanidipiinile annuses 10 mg (määratletud kui SDBP 95...114 ja SSBP 140...189 mmHg), oli minimaalse SSBP vähenemine 5,4 mmHg suurem kombinatsioonis enalapriil 10 mg/lerkanidipiin 10 mg kui ainult lerkanidipiiniga 10 mg pärast topeltpimedat uuringu 12 nädalat ($-7,7$ mmHg vs $-2,3$ mmHg, $p < 0,001$). Ka minimaalse SDBP vähenemine oli kombinatsioonis 2,8 mmHg suurem võrrelduna monoterapiaga ($-7,1$ mmHg vs $-4,3$ mmHg, $p < 0,001$). Ravivastuse määrad olid kombinatsioonravi korral märkimisväärselt suuremad kui monoterapiaga: 41% vs 24% ($p < 0,001$) SSBP kohta ja 35% vs 24% ($p = 0,032$) SDBP kohta. Kombinatsioonravi saavatest patsientidest koges märkimisväärselt suurem protsent SSBP (39% vs 22%, $p < 0,001$) ja SDBP (29% vs 19%, $p = 0,023$) normaliseerumist võrreldes monoterapiat saavate patsientidega. Selle uuringu avatud pikaajalises jätkufaasis oli lubatud tiitrimine enalapriil 20 mg/lerkanidipiin 10 mg kombinatsioonile, kui vererõhk jäi $> 140/90$ mmHg: tiitriti 133 patsiendil 221-st ja SDBP normaliseerus pärast tiitrimist 1/3-l nendest juhtudest.

Pöördelises III faasi topeltpimedas platseeboga kontrollitud kliinilises uuringus 327 uuritavaga, kellel puudus ravivastus enalapriilile annuses 20 mg (määratletud kui SDBP 95...114 ja SSBP 140...189 mmHg), saavutasid kombinatsiooni enalapriil 20 mg/lerkanidipiin 10 mg saavad patsiendid võrdluses monoterapiat saavate patsientidega märkimisväärselt suurema languse minimaalses SSBP-s ($-9,8$ vs $-6,7$ mmHg, $p = 0,013$) ja minimaalses SDBP-s ($-9,2$ vs $-7,5$ mmHg, $p = 0,015$). Ravivastuse määrad ei olnud kombinatsioonravi korral märkimisväärselt suuremad kui monoterapia korral (53% vs 43%, $p = 0,076$ SDBP kohta ja 41% vs 33%, $p = 0,116$ SSBP kohta) ja kombinatsioonravi saavatest patsientidest ei kogenud SDBP (48% vs 37%, $p=0.055$) ja SSBP (33% vs 28%, $p=0.325$) normaliseerumist märkimisväärselt suurem osa patsientidest, võrreldes monoterapiat saanud patsientidega.

Platseeboga ja aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud randomiseeritud topeltpimedas mitmetegurilise ülesehitusega uuringus mõõduka hüpertensiooniga 1039 patsiendiga (määratletud kui teine SDBP 100...109 mmHg, SSBP < 180 mmHg ja kodune SDBP ≥ 85 mmHg), ilmnes kombinatsiooni enalapriil 20 mg/lerkanidipiin 20 mg saavatel patsientidel märkimisväärselt suurem langus teises ja kodus SDBP-s ja SSBP-s, võrreldes platseeboga ($p < 0,001$). Kliiniliselt olulisi erinevusi muutuses teise minimaalse SDBP algväärtusest täheldati kombinatsioonravis 20 mg/20 mg ($-15,2$ mmHg, $n = 113$) võrdluses enalapriili 20 mg ($-11,3$ mmHg, $p = 0,004$, $n = 113$) või lerkanidipiini 20 mg ($-13,0$ mmHg, $p = 0,092$, $n = 113$) eraldi kasutamisega. Sarnaselt täheldati kliiniliselt olulisi erinevusi muutuses teise minimaalse SSBP algväärtusest kombinatsioonravis 20 mg/20 mg ($-19,2$ mmHg) võrdluses lerkanidipiini 20 mg ($-13,0$ mmHg, $p = 0,002$) või enalapriili 20 mg ($-15,3$ mmHg, $p = 0,055$) eraldi kasutamisega. Kliiniliselt olulisi erinevusi täheldati ka kodus SSBP-s ja SDBP-s. Ravivastuse määrades SDBP kohta (75%) ja SSBP kohta (71%) täheldati märkimisväärselt suurenemist

kombinatsioonraviga 20 mg/20 mg võrreldes platseeboga ($p < 0,001$) ja mõlema monoteeraapiaga ($p < 0,01$). Kombinatsioonraviga 20 mg/20 mg (42%) ravitustest saavutas vererõhu normaliseerumise suurem protsent patsientidest kui platseeboga ravitustest (22%).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Enalapriili ja lerkaniidipiini koosmanustamisel ei ole täheldatud farmakokineetilisi koostoimeid.

Enalapriili farmakokineetika

Imendumine

Suukaudselt manustatav enalapriil imendub kiiresti. Enalapriili seerumi maksimaalne kontsentratsioon saabub ühe tunni jooksul. Uriiniproovide põhjal imendub suukaudselt manustatavast enalapriilmaleaadist enalapriili ligikaudu 60% ulatuses. Enalapriili imendumist ei mõjuta toidu olemasolu seedetraktis.

Jaotumine

Pärast imendumist hüdrolüüsitakse suu kaudu manustatud enalapriil kiiresti ja ulatuslikult enalapriiladeiks, mis on tugev angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor. Enalapriilade seerumi maksimaalne kontsentratsioon saabub 3...4 tundi pärast enalapriilmaleaadi suukaudset manustamist. Enalapriilade akumulatsioon on efektiivne poolestusaeg pärast suukaudse enalapriili mitme annuse manustamist on 11 tundi. Normaalse neerufunktsiooniga uuritavatel saabus enalapriilade püsikontsentratsioon seerumis pärast 4-päevast ravi.

Ravi seisukohalt olulisest kontsentratsioonivahemikust ei ületa inimese plasmavalkudega seonduva enalapriili hulk 60%.

Biotransformatsioon

Muid tõendeid peale enalapriiladeiks konverteerumise enalapriili olulise metabolismi kohta ei ole.

Eritumine

Enalapriilade eritumine toimub peamiselt neerude kaudu. Uriini eritub peamiselt enalapriilade (ligikaudu 40% annusest) ja muutumata kujul olev enalapriil (ligikaudu 20%).

Neerukahjustus

Neerupuudulikkusega patsientidel on ekspositsioon enalapriilile ja enalapriiladeiks suurem. Pärast üks kord ööpäevas 5 mg manustamist oli kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens 40...60 ml/min) patsientidel enalapriilade püsiseisundi AUC ligikaudu kaks korda suurem kui normaalse neerutalitlusega patsientidel. Raske neerukahjustuse (kreatiniini kliirens ≤ 30 ml/min) korral suurenes AUC ligikaudu 8 korda. Antud neerukahjustuse raskusastme korral on enalapriilmaleaadi korduva annustamise järel enalapriilade efektiivne poolestusaeg pikenenud ja püsiseisundi saabumine hilineb (vt lõik 4.2).

Hemodialüüsi teel on enalapriili võimalik süsteemsest vereringest eemaldada. Dialüüsi kliirens on 62 ml/min.

Imetamine

Kui viiele hiljuti sünnitanud naisele anti suukaudselt ühekordne 20 mg annus, oli 4...6 tunni möödudes enalapriili keskmine maksimaalne kontsentratsioon rinnapiimas 1,7 $\mu\text{g/l}$ (vahemik 0,54...5,9 $\mu\text{g/l}$). Enalapriilade keskmine maksimaalne kontsentratsioon oli 1,7 $\mu\text{g/l}$ (vahemik 1,2...2,3 $\mu\text{g/l}$); 24 tunni jooksul esinesid maksimaalsed kontsentratsioonid erinevatel ajahetkedel. Rinnapiimas esinenud maksimaalsete kontsentratsioonide põhjal saaks ainult rinnapiimatoidul olev imik maksimaalselt ligikaudu 0,16% emale kehakaalupõhiselt määratud annusest. Naisel, kes oli kasutanud 11 kuu jooksul 10 mg suukaudset enalapriili ööpäevas, oli 4 tundi pärast annust rinnapiima enalapriili maksimaalne kontsentratsioon 2 $\mu\text{g/l}$ ning 9 tundi pärast annust enalapriilade maksimaalne kontsentratsioon 0,75 $\mu\text{g/l}$. 24 tunni jooksul rinnapiimas mõõdetud enalapriili ja enalapriilade koguhulk oli vastavalt 1,44

µg/l ja 0,63 µg/l. Enalapriilaadi sisaldus rinnapiimas ei olnud enam tuvastatav (< 0,2 µg/l) ühel emal 4 tundi pärast enalapriili ühekordset 5 mg annust ja kahel emal 10 mg annuse korral; enalapriili sisaldust ei mõõdetud.

Lerkanidipiini farmakokineetika

Imendumine

Lerkanidipiin imendub pärast suukaudset manustamist täielikult ja maksimaalsed kontsentratsioonid plasmas saavutatakse ligikaudu 1,5...3 tunni möödudes.

Lerkanidipiini kahel enantiomeeril on sarnane plasmakontsentratsiooni profiil: aeg maksimaalse kontsentratsiooni saabumiseni plasmas on sama ning plasma maksimaalne kontsentratsioon ja AUC on (S)-enantiomeeri puhul keskmiselt 1,2 korda suuremad. Kahe enantiomeeri poolestusajad on praktiliselt samad. *In vivo* ei täheldatud kahe enantiomeeri vastastikust muundumist.

Suure esmase metabolismi tõttu on suukaudse lerkanidipiini absoluutne biosaadavus mittetühja kõhuga patsiendil ligikaudu 10%. Tühja kõhuga tervetel vabatahtlikel on biosaadavus vähenenud 1/3-ni.

Lerkanidipiini suukaudne biosaadavus on 2 tundi pärast rasvarikast einet suurenenud 4 korda. Seetõttu peab ravimit manustama enne sööki.

Jaotumine

Jaotumine plasmast kudedesse ja elunditesse on kiire ning ulatuslik.

Lerkanidipiiniga seonduvate plasmavalkude osakaal on üle 98%. Et raske neeru- või maksafunktsiooni häirega patsientidel on plasmavalkude sisaldus vähenenud, võib ravimi vaba fraktsioon olla suurem.

Biotransformatsioon

Lerkanidipiin metaboliseeritakse ulatuslikult CYP3A4 poolt. Uriinis ega väljaheites ei leidu lähteainet. See muundatakse valdavalt inaktiivseteks metaboliitideks ja ligikaudu 50% annusest eritub uriini kaudu.

Inimese maksa mikrosoomidel läbi viidud *in vitro* uuringutes on näidatud, et lerkanidipiin pärsib mõningal määral kahte ensüümi – CYP3A4 ja CYP2D6. Toime esineb kontsentratsioonide juures, mis on 160 ja 40 korda suuremad kui 20 mg annusega saavutatud maksimaalsed kontsentratsioonid plasmas.

Lisaks on inimestel läbi viidud koostoime uuringutes näidatud, et lerkanidipiin ei mõjuta midasolaami (tavaline CYP3A4 substraat) ega metoprololi (tavaline CYP2D6 substraat) plasmasisaldust. Seetõttu ei mõjuta lerkanidipiin terapeutiliste annuste juures CYP3A4 ega CYP2D6 poolt metaboliseeritavate ravimite biotransformatsiooni.

Eritumine

Eritumine toimub peamiselt biotransformatsiooni teel.

Keskmine lõplik poolestusaeg on arvutuste põhjal 8...10 tundi. Tänu suurele seondumisele lipiidmembraanidega kestab ravitoime 24 tundi. Pärast korduvat manustamist ei täheldatud ravimi akumulierumist.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Lerkanidipiini suukaudse manustamise järel ei ole ravimi plasmasisaldus ja annus otseselt proportsionaalsed (mittelineaarne kineetika). Pärast 10, 20 või 40 mg manustamist oli plasmas maksimaalsete kontsentratsioonide suhe 1: 3: 8 ning plasma kontsentratsiooni ja aja kõvera aluste pindalade suhe 1: 4: 18. See viitab esmase metabolismi progresseeruvale küllastumisele. Seetõttu suureneb annuse suurenedes ka biosaadavus.

Lisateave patsientide eripopulatsioonide kohta

On näidatud, et eakate patsientide ja kerge kuni mõõduka neerukahjustuse või kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel sarnanevad lerkaniidipiini farmakokineetilised omadused üldpopulatsiooni omadega. Raske neerukahjustusega või pidevat dialüüsravi saavatel patsientidel oli ravimi kontsentratsioon suurem (ligikaudu 70%). Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel on lerkaniidipiini süsteemne biosaadavus ilmselt suurenenud, sest ravimi metabolism toimub enamasti maksas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Enalapriili/lerkaniidipiini kombinatsioon

Enalapriili ja lerkaniidipiini fikseeritud kombinatsioonpreparaadi võimalikku toksilisust uuriti rottidel, kellele manustati ravimit suukaudselt kuni 3 kuu jooksul ja kahes genotoksilisuse katses. Kombinatsioon ei mõjutanud kahe üksiku koostisosa toksikoloogilist profiili.

Järgnevad andmed kehtivad kahe üksiku koostisosa, enalapriili ja lerkaniidipiini kohta.

Enalapriil

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliiniliste uuringute andmed ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktiivse toksilisuse uuringud näitasid, et enalapriilil ei olnud toimet rottide fertiilsusele ega reproduktiivsele käitumisele ja see ei olnud teratogeenne. Uuringutes, milles emastele rottidele manustati ravimit enne paaritamist ja kogu tiinuse jooksul, esines imetamise ajal järglaste surma suurem esinemissagedus. On tõestatud, et ühend läbib platsenta ja eritub piima. On näidatud, et ravimite klassina tekitavad angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid kõrvaltoimeid loote hilises arengustaadiumis, mille tulemuseks on loote surm ja kaasasündinud häired (mõjutavad eriti koljut). Samuti on teatatud fetotoksilisusest, emakasisesest kasvupeetusest ja avatud arterioosjuhast. Arvatakse, et need arenguanomaaliad on osaliselt põhjustatud AKE inhibiitorite otsesest toimest loote reniini-angiotensiini süsteemile, osaliselt aga isheemiast, mida põhjustab hüpotensioon emal, loote-platsenta verevoolu vähenemine ning väiksem hapniku/toitainete edastamine lootele.

Lerkaniidipiin

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliiniliste uuringute andmed ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottidel ja koertel läbi viidud pikaajalistes uuringutes täheldatud olulised toimed olid otseselt või kaudselt seotud Ca-antagonisti suurte annustega kaasnevate teadaolevate toimetega, mis peegeldasid peamiselt liigset farmakodünaamilist toimet.

Ravi lerkaniidipiiniga ei mõjutanud rottide fertiilsust ega reproduktiivkäitumist, kuid suuremad annused põhjustatud implantatsioonieelset ja -järgset katkemist ning loote kasvu aeglustumist. Rottidel ja küülikutel ei täheldatud teratogeenset toimet. Samas on leitud, et teised dihidropüridiinid on loomadele teratogeensed. Poegimise ajal suures annuses (12 mg/kg ööpäevas) manustatud lerkaniidipiin põhjustas düstookiat.

Lerkaniidipiini ja/või selle metaboliitide jaotumist tiinetel loomadel ning eritumist emasloomade piima ei ole uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

povidoon K30
maleiinhape
naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
laktoosmonohüdraat
naatriumstearüülfumaraat

Õhuke polümeerikate:

hüpromelloos
titaandioksiid (E171)
talk
makrogool 6000

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister (OPA/Al/PCV-alumiiniumfoolium): 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.
Blister (OPA/Al/PCV-alumiiniumfoolium) kalenderpakend: 14, 28, 56 või 98 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

823913

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.10.2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.10.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Jaanuar 2020