

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lercaril, 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 lercanidipiinvesinikkloriidi (vastab 9,44 mg lercanidipiinile).

INN. *Enalaprilum, lercanidipinum.*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 102,0 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge ümmargune kaksikkumer 8,5 mm tablett.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

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

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

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Patsientidel, kellel 10 mg lercanidipiini monoterapia ei taga piisavat vererõhu langust, võib kas lercanidipiini annust monoterapiana suurendada 20 mg-ni või minna üle Lercaril 10 mg/10 mg fikseeritud kombinatsioonile.

Soovitav on komponentide individuaalse annuse tiitrimine. Kui see on kliiniliselt sobiv, võib kaaluda monoterapialt otse üleminekut fikseeritud kombinatsioonile.

Annustamine

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

*Eakad patsiendid*

Annus peab sõltuma patsiendi neerutalitlusest (vt „Kasutamine neerukahjustuse korral“).

*Neerukahjustus*

Lercaril on vastunäidustatud raske neerufunktsiooni häire korral (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) või hemodialüüsitavatel patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Eriline ettevaatus on vajalik ravi alustamisel kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni häirega patsientidel.

### *Maksakahjustus*

Lercaril on vastunäidustatud raske maksafunktsiooni häire korral. Eriline ettevaatus on vajalik ravi alustamisel kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni häirega patsientidel.

### *Lapsed*

Puudub Lercarili asjakohane kasutus lastel hüpertensiooni näidustusel.

### Manustamisviis

*Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid:*

- Ravimit tuleks eelistatavalt manustada hommikul vähemalt 15 minutit enne hommikusööki.
- Seda ravimit ei tohi manustada koos greibimahla (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus mis tahes AKE inhibiitori või dihidropüridiini kaltsiumikanali blokaatori või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Anamneesis AKE-inhibiitor-raviga seotud angioödeem.
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Vasaku vatsakese väljavoolutakistus.
- Ravimata südame paispuudulikkus.
- Ebastabiilne stenokardia või hiljutine (1 kuu jooksul) müokardiinfarkt.
- Raske maksakahjustus.
- Raske neerukahjustus (GFR < 30 ml/min), sh hemodialüüsitavad patsiendid.
- Koosmanustamine järgmistega:
  - tugevatoimelised CYP3A4 inhibiitorid (vt lõik 4.5);
  - tsüklosporiin (vt lõik 4.5);
  - greipfruut või greibimahl (vt lõik 4.5).
- Samaaegne kasutamine sakubitrili/valsartaani raviga. Enalapriili manustamist ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast sakubitrili/valsartaani viimast annust (vt ka lõigud 4.4 ja 4.5).

Lercarili samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidel (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Sümptomaatiline hüpotensioon

Sümptomaatiline hüpotensioon esineb tuisustusteta hüpertensiivsetel patsientidel harva. Sümptomaatiline hüpotensioon võib suurema tõenäosusega tekkida enalapriili saavatel hüpertensiivsetel patsientidel, kui patsiendil on vähenenud vedelikumaht, nt diureetilise ravi, soolasisaldust piirava dieedi, dialüüsi, kõhulahtisuse või oksendamise tõttu (vt lõik 4.5). Südamepuudulikkusega patsientidel (kas seonduva neerupuudulikkusega või ilma selleta), on ilmnenud sümptomaatiline hüpotensioon. See tekib suurema tõenäosusega nendel patsientidel, kellel on raske südamepuudulikkus, millele osutab lingudiureetikumide kasutamine suures annuses, hüponatreemia või funktsionaalne neerukahjustus. Nendel patsientidel tuleb ravi alustada meditsiinilise järelevalve all ja patsiente tuleb hoolikalt jälgida iga kord pärast enalapriili ja/või diureetikumi annuse muutmist. Sarnased kaalutlused võivad kehtida ka isheemilise südamehaigusega või tserebrovaskulaarse haigusega patsientidele, kellel võib vererõhu ülemäärane langemine põhjustada müokardiinfarkti või tserebrovaskulaarse kahjustuse.

Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient paigutada seliliasendisse ja ta peab vajadusel saama füsioloogilise soolalahuse intravenoosset infusiooni. Mõõduv hüpotensiivne reaktsioon ei ole vastunäidustust järgnevatele annustele, mida võib manustada tavapäraselt ilma probleemita, kui vererõhk on pärast vedelikumahu suurenemist jälle tõusnud.

Mõnedel südamepuudulikkusega patsientidel, kellel on normaalne või madal vererõhk, võib enalapriili kasutamisel tekkida täiendav süsteemse vererõhu langus. See toime on oodatav ega ole tavaliselt

põhjuseks ravi katkestada. Kui hüpotensioon muutub sümptomaatiliseks, võib osutada vajalikuks diureetikumi ja/või enalapriili annuse vähendamine ja/või manustamise katkestamine.

#### Siinussõlme nõrkuse sündroom

Lerkanidipiini tuleb manustada ettevaatusega siinussõlme nõrkuse sündroomiga (südamerütmurita) patsientidel.

#### Vasaku vatsakese funktsioonihäire ja isheemiline südamehaigus

Ehkki hemodünaamiliselt kontrollitud uuringutes ei avaldunud ventrikulaarse funktsiooni kahjustust, tuleb vasaku vatsakese funktsioonihäirega patsientide ravimisel olla ettevaatlik.

#### Südame isheemiatõbi

Arvatakse, et mõned lühitoimelised dihidropüridiiniidid võivad põhjustada kardiovaskulaarse riski suurenemist patsientidel, kes põevad südame isheemiatõbe. Kuigi lerkanidipiin on pikatoimeline, on nende patsientide puhul vajalik ettevaatus. Mõned dihidropüridiiniidid võivad harva põhjustada prekordiaalset valu või stenokardiat.

Mõningatel juhtudel võivad harva mõned dihidropüridiiniidid põhjustada valu südameesises piirkonnas või stenokardiat. Väga harvadel juhtudel võib olemasoleva stenokardiaga patsientidel esineda nende haigushoogude esinemissageduse, kestuse või raskusastme suurenemine. Esineda võib isoleeritud müokardiinfarkti juhtumeid (vt lõik 4.8).

#### Neerukahjustus

Eriline ettevaatus enalapriiliga on nõutav ravi alustamisel kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel. Seerumi kaaliumisisalduse ja kreatiniini korrapärane jälgimine kuulub nendel patsientidel tavalisse meditsiinipraktikasse.

Neerupuudulikkusest on seoses enalapriiliga teatatud peamiselt patsientidel, kellel on raske südamepuudulikkus või kaasuv neeruhaigus, sh neeruarteri stenoos. Kohesel tuvastamisel ja asjakohasel ravimisel on enalapriili raviga seotud neerupuudulikkus tavaliselt pöörduva iseloomuga. Mõnedel hüpertensiivsetel patsientidel, kellel ei ole olemasolevat neeruhaigust, on suurenenud urea- ja kreatiniinisaldus veres, kui neile on enalapriili antud samaaegselt koos diureetikumiga. Vajalikuks võib osutada enalapriiliannuse vähendamine ja/või diureetikumi manustamise katkestamine. See olukord peaks suurendama olemasoleva neeruarteri stenoosi tekkimise võimalust (vt lõik 4.4 „Renovaskulaarne hüpertensioon“).

#### Renovaskulaarne hüpertensioon

Bilateraalse neeruarteri stenoosiga või ühe töötava neeruga neeruarteri stenoosiga patsientidel on AKE-inhibiitoriga ravimisel suurem oht hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks. Neerufunktsiooni kaotus võib ilmneda ainult kergete muutustega seerumi kreatiniinisalduses. Nendel patsientidel tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all väikeste annustega ja ettevaatliku tiitrimisega ning neerufunktsiooni jälgimisega.

#### Neeru siirdamine

Puudub lerkanidipiini või enalapriili kasutamise kogemus patsientidel, kellele on hiljuti siirdatud neer. Ravi Lercariliga ei ole seetõttu soovitatav.

#### Maksapuudulikkus

Lerkanidipiini antihüpertensiivne toime võib maksafunktsiooni häirega patsientidel tugevneda. Harva on AKE-inhibiitorid olnud seotud sündroomiga, mis algab kolestaatilise kollatõvega või hepatiidiga ja progresseerub fulminantseks maksatsirroosiks ning lõpeb mõnikord surmaga. Selle sündroomi mehhanism ei ole teada. AKE-inhibiitoreid saavad patsiendid, kellel tekib kollatõbi või maksaensüümide aktiivsuse märkimisväärne suurenemine, peavad katkestama AKE-inhibiitori kasutamise ja neid tuleb asjakohaselt meditsiiniliselt jälgida.

#### Peritoneaaldialüüs

Peritoneaaldialüüsi patsientidel seostatakse hägusa kõhuõõnevedeliku tekkimist lerkanidipiiniga. Hägusus tuleneb suurenenud triglütseriidide kontsentratsioonist kõhuõõnevedelikus. Kuigi

mehhanismi ei teata, kaob hägusus varsti pärast lerkaniidipiini manustamise lõpetamist. See on oluline seos, mida märgata, kuna hägusat kõhuõõnevedelikku võidakse pidada infektsioosseks peritoniidiks, millega kaasneks tarbetu haiglaravi ja antibiootikumide manustamine.

#### Neutropeenia/agranulotsütoos

AKE-inhibiitoreid saavatel patsientidel on teatud neutropeenia/agranulotsütoosi, trombotsütopeenia ja aneemia esinemisest. Normaalse neerufunktsiooniga ja muude tüsistusteguriteta patsientidel tekib neutropeenia harva. Enalapriili tuleb kasutada äärmise ettevaatusega patsientidel, kellel esineb kollageenne veresoonte haigus, kes saavad immunosupressiivset ravi, ravi allopurinooliga, prokaiinamiidiga või kellel esineb nende tüsistustegurite kombinatsioon, eriti juhul, kui on olemas eelnev neerufunktsiooni kahjustus. Mõnedel nendest patsientidest tekkisid rasked infektsioonid, mis ei reageerinud üksikutele juhtudel intensiivsele ravile antibiootikumidega. Enalapriili kasutamisel sellistel patsientidel on soovitatav korrapäraselt jälgida vere valgeliblede arvu ja patsiente tuleb juhendada teatama igast infektsioonimärgist.

#### Ülitundlikkus/angioneurootiline ödeem

AKE-inhibiitoritega, sh enalapriil, ravitud patsientidel on teatatud näo, jäsemete, huulte, keele, kõri ja/või neelu angioneurootilisest ödeemist. See võib tekkida ravi ükskõik millises järgus. Sellistel juhtudel tuleb enalapriili manustamine viivitamatult katkestada ja alustada asjakohast jälgimist, et veenduda sümptomite täielikus kadumises enne patsiendil lahkuda lubamist. Isegi neil juhtudel, mis hõlmavad ainult keeleturset ilma hingamisteede kitsenemiseta, võivad patsiendid vajada pikemat jälgimist, sest ravist antihistamiinikumidega ja kortikosteroididega ei pruugi piisata.

Väga harva on teatud surmaga lõppenud juhtudest angioödeemi tõttu, mis on seotud kõri- või keeleödeemiga. Hingamisteede takistus võib tõenäolisemalt tekkida patsientidel, kellel on tursega seotud keel, kõri või neel, eriti, kui neil on anamneesis eelnev hingamisteede operatsioon.

Kui tursega on seotud keel, kõri või neel, mis võivad tõenäoliselt põhjustada hingamisteede obstruktsiooni, tuleb viivitamatult alustada asjakohast ravi, mis võib koosneda subkutaanselt epinefriinilahusest 1:1000 (0,3 ml...0,5 ml) ja/või patsiendi hingamisteid avatuna hoidvatest meetmetest.

AKE-inhibiitoreid saavatel mustanahalistel patsientidel on teatatud angioödeemi suuremast esinemissagedusest võrreldes mittemustanahalistega.

Angioödeemi riski suurenemise tõttu on AKE inhibiitorite kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga vastunäidustatud. Ravi sakubitriili/valsartaaniga ei tohi alustada enne 36 tunni möödumist viimasest enalapriili annusest. Ravi enalapriiliga ei tohi alustada enne 36 tunni möödumist viimasest sakubitriili/valsartaani annusest (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

AKE inhibiitorite kasutamine koos ratsekadotriili, mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga võib põhjustada suurenenud angioödeemi riski (nt hingamisteede või keele turse koos või ilma hingamisteede kahjustusega) (vt lõik 4.5). Patsientide puhul, kes tarvitavad juba AKE inhibiitoreid, tuleb olla ettevaatlik, kui alustatakse ravi ratsekadotriili, mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga.

#### Anafülaktoidsed reaktsioonid desensitisatsiooni ajal kiletiivaliste mürgiga

Harvadel juhtudel on patsientidel, kes saavad kiletiivaliste mürgi vastase desensibiliseeriva ravi ajal AKE-inhibiitoreid, tekkinud eluohtlikud anafülaktoidsed reaktsioonid. Neid reaktsioone välditi, lükates ravi AKE-inhibiitoriga enne igat desensibiliseerimist ajutiselt edasi.

#### Anafülaktoidsed reaktsioonid LDL-i afereesi ajal

Harvadel juhtudel on patsientidel, kes saavad AKE-inhibiitoreid väikese tihedusega lipoproteiini (LDL) afereesi ajal dekstraansulfaadiga, tekkinud eluohtlikud anafülaktoidsed reaktsioonid. Neid reaktsioone välditi, lükates ravi AKE-inhibiitoriga enne igat afereesi ajutiselt edasi.

#### Hüpopglükeemia

Suukaudsete antidiabeetikumide või insuliiniga ravitavate diabeediga patsientidel, kes alustavad ravi AKE inhibiitoriga, tuleb paluda ennast hoolikalt jälgida hüpoglükeemia suhtes, eriti kombineeritud kasutuse esimesel kuul (vt lõik 4.5).

#### Köha

AKE-inhibiitorite kasutamisel on teatud köhast. Iseloomulikult on köha ebaproduktiivne, kestav ja taandub pärast ravi katkestamist. AKE-inhibiitorist põhjustatud köha tuleb pidada ka köha diferentsiaaldiagnostika osaks.

#### Operatsioon/anesteesia

Patsientidel, kellele tehakse suuremahulist operatsiooni või anesteesia ajal ainetega, mis tekitavad hüpotensiooni, blokeerib enalapriil angiotensiin II moodustumise sekundaarselt kompensatoorsele reniini vabastamisele. Hüpotensiooni tekkimisel ja juhul, kui seda peetakse sellest mehhanismist põhjustatuks, saab seda korrigeerida vedelikumahu suurendamisega.

#### Kaaliumisisaldus seerumis

Kuna AKE inhibiitorid inhibeerivad aldosterooni vabanemist, võivad need põhjustada hüperkaleemiat. Patsientidel, kelle neerufunktsioon on normaalne, tavaliselt erilist mõju ei täheldata. Kui patsientidel, kelle neerufunktsioon on kahjustunud ja/või patsientidel, kes tarvitavad kaaliumilisandeid (sealhulgas soolaasendajad), kaaliumi säästvaid diureetikume, trimetoprimi või ko-trimoksasooli, mis on tuntud ka kui trimetoprim/sulfametoksasool, ja eriti aldosterooni antagonistide või angiotensiini retseptori blokaatoreid, võib tekkida hüperkaleemia. Patsientidel, kes kasutavad AKE inhibiitoreid, tuleb kaaliumi säästvaid diureetikume ja angiotensiini retseptori blokaatoreid kasutada ettevaatusega ning jälgida tuleb kaaliumisisaldust seerumis ja neerufunktsiooni (vt lõik 4.5).

#### Liitium

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

#### Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (sh 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 äärmiselt 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.

#### CYP3A4 indutseerijad

CYP3A4 indutseerijad, näiteks krambivastased ained (nt fenütoiin, karbamasepiin) ja rifampitsiin, võivad vähendada lerkaniidipiini sisaldust plasmas ja seetõttu võib lerkaniidipiini efektiivsus olla oodatust väiksem (vt lõik 4.5).

#### Etnilised erinevused

Nagu teistegi AKE-inhibiitorite korral, on enalapriil vererõhu langetamisel mustanahalistel inimestel ilmselt vähem efektiivne kui mittemustanahalistel; arvatavasti põhjusel, et plasma reniinisaldus on mustanahalistel hüpertensiivsetel inimestel sageli väiksem.

#### Rasedus

Lercaril ei ole soovitatav raseduse ajal.

AKE-inhibiitorite, nt enalapriil, kasutamist ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui jätkuvat ravi AKE-inhibiitoriga peetakse hädavajalikuks, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutusprofiil raseduse ajal kasutamiseks on kindlaks tehtud. Raseduse kindlaks tegemisel tuleb ravi AKE-inhibiitoritega kohe lõpetada ja vajadusel alustada alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Ka lerkaniidipiini ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ega naistel, kes võivad rasestuda (vt lõik 4.6).

#### Imetamine

Lercarili ei ole soovitatav kasutada rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.6).

#### Lapsed

Selle seose ohutust ja efektiivsust ei ole lastel tõendatud.

#### Alkohol

Alkoholi tuleb vältida, sest see võib tugevdada vasodilateerivate antihüpertensiivsete ainete toimet (vt lõik 4.5).

#### Laktoos

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi Lercarili kasutada.

#### Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Lercarili antihüpertensiivset toimet võivad tugevdada teised vererõhku langetavad ravimid, nt diureetikumid, beetablokaatorid, alfablokaatorid ja teised ained.

Lisaks on kombineeritud ravimi ühe või teise koostisosaga täheldatud järgmisi koostoimeid.

#### ***Enalapriilmaleaat***

##### Ravimid, mis suurendavad angioödeemi riski

AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud, kuna suureneb angioödeemi tekkerisk (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine ratsekadotriili, mTOR inhibiitorite (nt sirolimus, everoliimus, temsirolimus) ja vildagliptiiniga võib põhjustada suurenenud angioödeemi riski (vt lõik 4.4).

##### 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 (sh äge neerupuudulikkus) sagenemisega, võrreldes monoteeraapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

##### Kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumi preparaadid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad

Kuigi kaaliumi tase seerumis püsib tavaliselt normi piirides, siis mõnedel patsientidel, kes tarvitavad enalapriili, võib see põhjustada hüperkaleemiat. Kaaliumi säästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, triamteren või amiloriid), kaaliumi preparaadid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad võivad viia kaaliumisisalduse olulise tõusuni. Samuti tuleb olla ettevaatlik, kui enalapriili manustatakse koos teiste kaaliumisisaldust tõstvate ainetega, nagu trimetoprim ja kotrimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool), kuna trimetoprim käitub kui kaaliumi säästev diureetikum, näiteks amiloriid. Seetõttu ei soovitata enalapriili tarvitada koos eelpool mainitud ravimitega. Kui kooskasutamine on vajalik, tuleb neid kasutada ettevaatusega ja pidevalt jälgida kaaliumisisaldust seerumis.

### Tsüklosporiin

Kui AKE inhibiitoreid kasutatakse koos tsüklosporiiniga võib tekkida hüperkaleemia. Soovitatav on jälgida kaaliumisisaldust seerumis..

### Hepariin

AKE inhibiitorite kasutamisel koos hepariiniga võib tekkida hüperkaleemia. Soovitatav on jälgida kaaliumisisaldust seerumis.

### Diureetikumid (tiasiidid või lingudiureetikumid)

Eelnev ravi suurtes annustes diureetikumidega võib põhjustada vedelikumahu vähenemist ja hüpotensiooniriski ravi alustamisel enalapriiliga (vt lõik 4.4). Hüpotensiivseid toimeid saab vähendada diureetikumi manustamise katkestamisega, vedelikumahu või soolakasutuse suurendamisega või ravi alustamisega enalapriili väikese annusega.

### Teised hüpertensioonivastased ained

Nende ainete samaaegne kasutamine võib suurendada enalapriili hüpotensiivseid toimeid. Samaaegne kasutamine nitroglütseriini ja muude nitraatidega või teiste vasodilataatoritega võib vererõhku veelgi langetada.

### Liitium

Liitiumi manustamisel samaaegselt AKE-inhibiitoritega on täheldatud pöörduvat seerumi liitiumisisalduse ja toksilisuse suurenemist. Tiasiiddiureetikumide samaaegne kasutamine võib veelgi suurendada liitiumisisaldust ning suurendada AKE-inhibiitorite kasutamisega kaasneva liitiumimürgistuse riski. Enalapriili kasutamine koos liitiumiga ei ole soovitatav, kuid kui see kombinatsioon osutub vajalikuks, tuleb seerumi liitiumisisaldust hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

### Tritsüklilised antidepressandid/antipsühhootilised ained/anesteetikumid/narkootilised ained

Teatud anesteetiliste ravimite, tritsükliliste antidepressantide ja antipsühhootiliste ainete samaaegne kasutamine koos AKE-inhibiitoritega võib põhjustada vererõhu edasist langemist (vt lõik 4.4).

### Mittesteroidsed põletikuvastased ained (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorid

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

NSAID-ide (sh COX-2 inhibiitorid) ja angiotensiin II retseptori antagonistide või AKE-inhibiitorite samaaegne manustamine avaldab täiendavat toimet seerumi kaaliumisisalduse suurenemisele ja võib põhjustada neerufunktsiooni halvenemist. Need toimed on tavaliselt pöörduva iseloomuga. Harvadel juhtudel võib tekkida äge neerupuudulikkus, eriti kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel (nt eakad või patsiendid, kellel on vähenenud vee- ja soolamaht, sh need, kes saavad ravi diureetikumiga). Seetõttu tuleb seda kombinatsiooni manustada ettevaatusega patsientidele, kellel on kahjustatud neerufunktsioon. Patsiendid peavad tarbima piisavalt vedelikku ning tähelepanu tuleb pöörata neerufunktsiooni jälgimisele pärast samaaegse ravi alustamist ning seejärel perioodiliste ajavahemike järel.

### Kuld

Patsientidel, keda ravitakse samaaegselt süstitava kulla (naatriumaurotiomalaat) ja AKE-inhibiitoriga, sh enalapriil, on harva teatatud nitritoidreaktsioonidest (sümptomite hulka kuuluvad näoõhetus, iiveldus, oksendamine ja hüpotensioon).

### Sümpatomimeetikumid

Sümpatomimeetikumid võivad vähendada AKE-inhibiitorite antihüpertensiivseid toimeid.

### Diabeedivastased ravimid

Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et AKE-inhibiitorite ja diabeedivastaste ravimite (insuliinid, suukaudsed hüpopglükeemilised ained) samaaegne manustamine võib põhjustada vere glükoosisisaldust vähendava toime tugevnemist koos hüpopglükeemia tekkimise riskiga. See nähtus näis suurema tõenäosusega tekkivat kombineeritud ravi esimestel nädalatel ja neerukahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

### Alkohol

Alkohol tugevdab AKE-inhibiitorite hüpotensiivset toimet.

### Atsetüülsalitsüülhape, trombolüütikumid ja beetablokaatorid

Enalapriili võib atsetüülsalitsüülhappega (kardioloogilistes annustes), trombolüütikumidega ja beetablokaatoritega samaaegselt ohutult manustada.

## ***Lerkanidipiin***

### **Kooskasutamine on vastunäidustatud**

#### CYP3A4 inhibiitorid

CYP3A4 ensüüm metaboliseerib lerkanidipiini ja seega CYP3A4 inhibiitorid, mida manustatakse samal ajal, võivad mõjutada lerkanidipiini metabolismi ja eritumist. Koostoime uuring tugeva CYP3A4 inhibiitori, ketokonasooliga, on näidanud, et lerkanidipiini sisaldus suureneb plasmas märgatavalt (15-kordne AUC suurenemine ja 8-kordne S-lerkanidipiini eutomeeri  $C_{max}$  suurenemine). Lerkanidipiini ja CYP3A4 inhibiitorite (nt ketokonasool, itrakonasool, ritonaviir, erütromütsiin, troleandomütsiin, klaritromütsiin) samaaegset manustamist tuleb vältida (vt lõik 4.3).

#### Tsüklosporiin

On täheldatud, et lerkanidipiini ja tsüklosporiini samaaegsel manustamisel suurenevad mõlema sisaldused plasmas. Uuringus tervete vabatahtlike noortega ei muutunud lerkanidipiini sisaldus vereplasmas, kui tsüklosporiini manustati 3 tundi pärast lerkanidipiini võtmist, samas suurenes tsüklosporiini AUC 27% võrra. Siiski lerkanidipiini manustamisel koos tsüklosporiiniga suurenes lerkanidipiini sisaldus vereplasmas 3-kordselt ja tsüklosporiini AUC suurenes 21%. Tsüklosporiini ja lerkanidipiini ei tohi koos manustada (vt lõik 4.3).

#### Greipfruut või greibimahla

Nagu teised dihidropüridiinid, on ka lerkanidipiini metabolism tundlik greipfruudi või greibimahla põhjustatud inhibitsioonile, mille tagajärjel suureneb lerkanidipiini süsteemne saadavus ja hüpotensiivne mõju. Lerkanidipiini ei tohi võtta koos greipfruudi või greibimahla (vt lõik 4.3).

### **Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav**

#### CYP3A4 indutseerijad

Lerkanidipiini tuleb koos CYP3A4 indutseerijatega, nagu krambivastased ravimid (nt fenütoin, fenobarbitaal, karbamasepiin) ja rifampitsiiniga manustada ettevaatusega, kuna antihüpertensiivne mõju võib väheneda. Vererõhku tuleb jälgida tavalisest sagedamini (vt lõik 4.4).

### Alkohol

Alkoholi tuleb vältida, sest see võib tugevdada vasodilateerivate antihüpertensiivsete ainete toimet (vt lõik 4.4).

### **Ettevaatusabinõud, sealhulgas annuse kohandamine**

#### CYP3A4 substraadid

Ettevaatlik peab olema lerkanidipiini määramisel koos teiste CYP3A4 substraatidega, nagu terfenadiin, astemisool, klass III antiarütmia ravimid, nagu amiodaroon, kuinidiin, sotalool.

### Midasolaam



Samaaegne 20 mg midasolaami suukaudne manustamine eakatele vabatahtlikele suurendas lerkaniidipiini imendumist (ligikaudu 40%) ja vähendas selle imendumiskiirust ( $t_{max}$  pikenes 1,75 tunnilt 3 tunnini). Midasolaami kontsentratsioone ei muudetud.

#### Metoprolool

Kui lerkaniidipiini manustati koos metoprolooliga, mis on peamiselt maksa kaudu erituv beetablokaator, ei muutunud metoprolooli biosaadavus, samal ajal kui lerkaniidipiinil vähenes see 50% võrra. Et beetablokaatorid vähendavad maksa verevoolu, võib selline toime esineda ka teiste samasse ravimklassi kuuluvate preparaatide puhul. Järelikult on lerkaniidipiini koosmanustamine beetaadrenotseptorite blokaatoritega ohutu, kuid vajalik võib olla annuse kohandamine.

#### Digoksiin

20 mg lerkaniidipiini manustamine patsientidele, kes saavad pidevat ravi beeta–metüüldigoksiiniga, ei näidanud farmakokineetilist koostoimet. Digoksiini  $C_{max}$  suurenes siiski keskmiselt 33%, samas AUC ja renaalne kliirens ei muutunud oluliselt. Samaaegselt digoksiiniga ravi saavaid patsiente tuleb kliiniliselt hoolikalt jälgida digoksiini toksilisuse nähtude suhtes.

#### **Samaaegne kasutamine teiste ravimitega**

##### Fluoksetiin

Fluoksetiini (CYP2D6 ja CYP3A4 inhibiitor) koostoimeuuringutes, mis viidi läbi vabatahtlikega vanuses  $65 \pm 7$  aastat (keskmine  $\pm$  standardhälve), ei täheldatud lerkaniidipiini farmakokineetikas kliiniliselt olulisi muutusi.

##### Tsimetidiin

Tsimetidiini 800 mg ööpäevas samaaegne manustamine ei põhjusta märkimisväärseid muutusi lerkaniidipiini plasmatasemes, kuid suuremate annuste korral tuleb olla ettevaatlik, sest lerkaniidipiini biosaadavus ja hüpotensiivne toime võivad tugevneda.

##### Simvastatiin

20 mg lerkaniidipiiniannuse korduval manustamisel koos 40 mg simvastatiiniga ei muutunud lerkaniidipiini AUC märkimisväärselt, samas kui simvastatiini AUC suurenes 56% võrra ja selle peamise aktiivse metaboliidi, beetahüdroksühappe, AUC suurenes 28% võrra. Selliste muutuste kliiniline olulisus on vähetõenäoline. Lerkaniidipiini manustamisel hommikul ja simvastatiini manustamisel õhtul (nagu on sellise ravimi puhul näidustatud) koostoimete esinemist ei eeldata.

##### Varfariin

20 mg lerkaniidipiini koosmanustamine tervetele vabatahtlikele tühja kõhu tingimustes ei muutnud varfariini farmakokineetikat.

##### Diureetikumid ja AKE inhibiitorid

Lerkaniidipiini koosmanustamine diureetikumide ja AKE inhibiitoritega on ohutu.

##### Teised ravimid, mis mõjutavad vererõhku

Nagu kõikide antihüpertensiivsete ravimitega, võib täheldada hüpotensiivse toime tugevnemist, kui lerkaniidipiini kasutatakse koos teiste vererõhku mõjutavate ravimitega, nt kuseteede sümptomite raviks kasutatavad alfablokaatorid, tritsüklilised antidepressandid, neuroleptikumid. Vastupidiselt võib täheldada hüpotensiivse toime vähenemist kortikosteroidide samaaegsel kasutamisel.

##### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

##### *Enalapriil*

AKE-inhibiitoreid (enalapriil) ei ole soovitatav kasutada raseduse esimese trimestri ajal (vt lõik 4.4). AKE-inhibiitorid (enalapriil) on vastunäidustatud raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogiline tõendus teratogeensuse riski kohta pärast AKE-inhibiitorite kasutamist raseduse esimese trimestri ajal ei ole olnud lõplik, kuid siiski ei saa välistada riski vähest suurenemist. Välja arvatud juhul, kui jätkuvat ravi AKE-inhibiitoriga peetakse hädavajalikuks, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutusprofiil raseduse ajal kasutamiseks on kindlaks tehtud. Raseduse kindlaks tegemisel tuleb ravi AKE-inhibiitoritega kohe lõpetada ja vajadusel alustada alternatiivse raviga.

On teada, et ravi AKE-inhibiitoriga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel lootetoksilisust (vähenenud neerufunktsioon, oligohüdrarnion, kolju luustumise pidurdumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Esinenud on emapoolne oligohüdrarnion, mis väljendub arvatavasti loote halvenenud neerufunktsioonis, ja see võib põhjustada kontraktuure jäsemetes, kolju ja näo deformatsioone ning hüpoplastilist kopsude arenemist. Kui kokkupuude AKE-inhibiitoriga on toimunud alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav neerufunktsiooni ja kolju ultraheliuuring. Imikuid, kelle emad on võtnud AKE-inhibiitoreid, tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### *Lerkanidipiin*

Lerkanidipiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsetes ei ole teratogeenset toimet täheldatud (vt lõik 5.3), kuid seda on täheldatud teiste dihüdropüridiiniühendite kasutamisel. Lerkanidipiini ei soovitata kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.4).

#### *Enalapriili ja lerkanidipiini kooskasutamine*

Enalapriilmaleaadi/lerkanidipiinhüdrokloriidi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsete põhjal ei saa välistada kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Lercarili 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 näitasid väga väikest sisaldust rinnapiimas (vt lõik 5.2). Ehkki need sisaldused näivad olevat kliiniliselt ebaolulised, ei ole enalapriili rinnaga toitmise ajal soovitatav kasutada enneaegsetel imikutel ja esimesel paaril nädalal pärast sünnitust kardiovaskulaarsete ja renaalsete toimete hüpoteetilise riski tõttu ning seetõttu, et puudub piisav kliiniline kogemus. Vanema imiku korral võib kaaluda enalapriili kasutamist rinnaga toitval emal, kui see ravi on emale vajalik ja last jälgitakse mis tahes kõrvatoime suhtes.

#### *Lerkanidipiin*

Ei ole teada, kas lerkanidipiin/metaboliidid erituvad rinnapiima. Ei saa välistada riski vastsündinule/imikule. Lerkanidipiini ei tohi imetamise ajal kasutada.

#### *Enalapriili ja lerkanidipiini kooskasutamine*

Seega ei tohi Lercarili kasutada rinnaga toitmise ajal.

### Fertiilsus

Lerkanidipiini kohta kliinilised andmed puuduvad. Mõnedel kanaliblokaatoritega ravitud patsientidel on teatatud pöörduvatest biokeemilistest muutustest spermatoosidide peaosas, mis võivad kahjustada viljastamist. Juhtudel, kui korduv *in vitro* viljastamine on edutu ja kui muud selgitust ei leita, tuleb põhjusena kaaluda kaltsiumikanali blokaatorite võimalust.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Lercaril mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Siiski tuleb olla ettevaatlik, sest võivad tekkida pearinglus, asteenia ja väsimus ning harvadel juhtudel unisus (vt lõik 4.8).

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Lercarili ohutus on hinnatud viies topeltpimedas kontrollitud kliinilises uuringus ja kahes pikaajalises avatud jätkufaasis. Kokku 1141 patsienti said Lercarili annustes 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg ja 20 mg/20 mg. Kombinatsioonravis täheldatud kõrvaltoimed olid sarnased nendega, mida täheldati juba ühe või teise koostisosa eraldi andmisel. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ravi ajal Lercariliga olid köha (4,03%), pearinglus (1,67%) ja peavalu (1,67%).

##### Kõrvaltoimete koondtabel

Allolevas tabelis on organsüsteemi klasside (MedDRA) ja esinemissageduse järgi loendatud kõrvaltoimed, mida täheldati kliinilistes uuringutes ravimiga Lercaril 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg ja 20 mg/20 mg ning mille kohta on olemas põhjuslikud seosed: 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).

<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Aeg-ajalt	Trombotsütopeenia
Harv	Vähenenud hemoglobiinisaldus
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Harv	Ülitundlikkus
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Aeg-ajalt	Hüperkaleemia
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
Aeg-ajalt	Ärevus
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Sage	Pearinglus, peavalu
Aeg-ajalt	Posturaalne pearinglus
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	Vertiigo
Harv	Tinnitus
<b>Südame häired</b>	
Aeg-ajalt	Tahhükardia, palpitatsioonid
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Aeg-ajalt	Nahaõhetus, hüpotensioon
Harv	Tsirkulatoorne kollaps
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Sage	Köha
Harv	Kurgukuivus, valu kõri-neelu piirkonnas
<b>Seedetrakti häired</b>	
Aeg-ajalt	Kõhuvalu, kõhukinnisus, iiveldus
Harv	Düspepsia, huuleõdem, keelega seotud häired, kõhulahtisus, suukuivus, gingiviit
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Aeg-ajalt	Suurenenud ALAT, suurenenud ASAT
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	Erüteem
Harv	Angioõdem, näoturse, dermatiit, lööve, nõgestõbi
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	Artralgia
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	

Aeg-ajalt	Pollakisuuria
Harv	Noktuuria, polüuuria
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	
Harv	Ereksioonihäire
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Aeg-ajalt	Asteenia, väsimus, kuumatunne, perifeerne ödeem

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

#### Täiendav teave individuaalsete komponentide kohta

Kõrvaltoimed, millest on teatatud seoses ühega individuaalsetest komponentidest (enalapriil või lerkaniidipiin), võivad esineda kõrvaltoimetena ka Lercariliga, isegi juhul, kui neid ei täheldatud kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsel perioodil.

#### Enalapriil eraldi

Enalapriiliga seoses teatud kõrvaltoimed on järgmised:

#### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

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

Harv: neutropeenia, vähenenud hemoglobiinisisaldus, vähenenud hematokritinaitaja, trombotsütopeenia, agranulotsütoos, luuüdi depressioon, pantsütopeenia, lümfadenopaatia, autoimmuunsed haigused.

#### *Endokriinsüsteemi häired*

Teadmata: antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (SIADH).

#### *Ainevahetus- ja toitumishäired*

Aeg-ajalt: hüpoglükeemia (vt lõik 4.4).

#### *Psühhiaatrilised häired*

Sage: depressioon.

Aeg-ajalt: segasus, närvilisus, unetus.

Harv: ebanormaalsed unenäod, unehäired.

#### *Närvisüsteemi häired*

Väga sage: pearinglus.

Sage: peavalu, süngoop, maitsemeele muutused.

Aeg-ajalt: unisus, paresteesia, vertiigo.

#### *Silma kahjustused*

Väga sage: nägemise hägustumine.

#### *Kõrva ja labürindi kahjustused*

Aeg-ajalt: tinnitus.

#### *Südame häired*

Sage: valu rindkeres, rütmihäired, stenokardia, tahhükardia.

Aeg-ajalt: palpitatsioonid, müokardiinfarkt või tserebrovaskulaarne häire\*, võimalik, et sekundaarselt ülemäärasele hüpotensioonile suure riskiga patsientidel (vt lõik 4.4).

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

#### *Vaskulaarsed häired*

Sage: hüpotensioon (sh ortostaatiline hüpotensioon).

Aeg-ajalt: nahaõhetus, ortostaatiline hüpotensioon.

Harv: Raynaud' sündroom.

### *Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*

Väga sage: köha.

Sage: hingeldus.

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

Harv: kopsuinfiltraadid, riniit, allergiline alveoliit/eosinofiilne kopsupõletik.

### *Seedetrakti häired*

Väga sage: iiveldus.

Sage: kõhulahtisus, kõhuvalu.

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

Harv: stomatiit/aftoossed haavandid, glossiit.

Väga harv: soole angioödeem.

### *Maksa ja sapiteede häired*

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

### *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: diaforees, sügelus, nõgestõbi, alopeetsia.

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

Teatatud on sümptomite kompleksist, mis võib hõlmata mõnda või kõiki järgmistest sümptomitest: palavik, serosiit, vaskuliit, müalgia/müosiit, artralgia/artriit, positiivne ANA, suurenenud ESR, eosinofiilia ja leukotsütoos. Tekkida võivad lööve, valgustundlikkus või teised dermatoloogilised ilmingud.

### *Lihaste, luustiku, sidekoe, luu kahjustused*

Aeg-ajalt: lihaskrambid.

### *Neerude ja kuseteede häired*

Aeg-ajalt: neerude talitlushäire, neerupuudulikkus, proteinuuria.

Harv: oliguuria.

### *Reproduktiivse süsteemi ja rinnaäärme häired*

Aeg-ajalt: impotentsus.

Harv: günekomastia.

### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Väga sage: asteenia.

Sage: väsimus.

Aeg-ajalt: halb enesetunne, palavik.

### *Uuringud*

Sage: hüperkaleemia, seerumi kreatiniinisalduse suurenemine.

Aeg-ajalt: vere ureeasisalduse suurenemine, hüponatreemia.

Harv: maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, seerumi bilirubiinisalduse suurenemine.

### *Lerkanidipiin ainult*

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on kõige sagedamini teatatud perifeerset turset, peavalu, nahaõhetust, tahhükardiat ja südamepekslemist.

#### *Immuunsüsteemi häired*

Harv: ülitundlikkus.

#### *Närvisüsteemi häired*

Sage: peavalu.

Aeg-ajalt: pearinglus.

Harv: unisus, minestus.

#### *Südame häired*

Sage: tahhükardia, palpitatsioonid.

Harv: stenokardia.

#### *Vaskulaarsed häired*

Sage: nahaõhetus.

Aeg-ajalt: hüpotensioon.

#### *Seedetrakti häired*

Aeg-ajalt: iiveldus, düspepsia, ülakõhuvalu.

Harv: oksendamine, kõhulahtisus

Teadmata: igemete hüpertroofia<sup>1</sup>, hägune peritoneaalvedelik<sup>1</sup>.

#### *Maksa ja sapiteede häired*

Teadmata: seerumi transaminaasi aktiivsuse suurenemine<sup>1</sup>.

#### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Aeg-ajalt: lööve, kihelus.

Harv: urtikaaria.

Teadmata: angioödeem<sup>1</sup>.

#### *Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused*

Aeg-ajalt: müalgia.

#### *Neerude ja kuseteede häired*

Aeg-ajalt: polüuuria.

Harv: pollakiuuria.

#### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Sage: perifeerne ödeem.

Aeg-ajalt: astenia, väsimus.

Harv: valu rinnus.

<sup>1</sup> spontaanselt raporteeritud kõrvaltoime ülemaailmsest turuletulekujärgsest kogemusest

Mõned dihidropüridiinid võivad harva viia valuni südamesiseses piirkonnas või stenokardiani. Väga harvadel juhtudel võib olemasoleva stenokardiaga patsientidel esineda nende haigushoogude esinemissageduse, kestuse või raskusastme suurenemine. Üksikjuhtudel võib tekkida müokardiinfarkt. Lerkaniidipiinil ei ole täheldatud ühtegi kõrvaltoimet vere glükoosisisaldusele ega seerumi rasvasisaldusele.

#### 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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Turuletulekujärgse kogemuse käigus teatati mõnedest tahtliku üleannustamise juhtudest, mis nõudsid hospitaliseerimist 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

Siiani on enalapriili kasutamisel teatatud kõige olulisemad üleannustamise ilmingud märkimisväärne hüpotensioon (algab ligikaudu kuus tundi pärast tablettide sisse võtmist), millega kaasneb reniin-angiotensiini süsteemi samaaegne blokaad, ja stuupor. AKE-inhibiitorite üleannustamisega seotud sümptomite hulka võivad kuuluda tsirkulatoorne šokk, elektrolüütide tasakaaluhäired, neerupuudulikkus, hüperventilatsioon, tahhükardia, palpitatsioonid, bradükardia, pearinglus, ärevus ja kõha. Raviannuste järgselt tavapärasest 100– ja 200–kordselt suurematest seerumi enalapriilaadisisaldustest on teavitatud vastavalt pärast 300 mg ja 440 mg enalapriili sisse võtmist.

Nagu ka teiste dihidropüridiiniide puhul, põhjustab lerkanidipiini üleannustamine liigset perifeerset vasodilatatsiooni koos märgatava hüpotensiooni ja reflektorse tahhükardiaga. Kuid väga suurte annuste korral võib perifeerne selektiivsus kaduda, põhjustades bradükardiat ja negatiivset inotroopset toimet. Kõige sagedamad üleannustamise juhtudega seotud kõrvaltoimed on hüpotensioon, pearinglus, peavalu ja südamepekslemine.

#### Üleannustamise ravi enalapriili ja lerkanidipiini monoterapia korral

Enalapriili üleannustamisel on soovitatav ravi soolalahuse intravenoosne infundeerimine. Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsiendid paigutada šokiasendisse. Kätesaadavuse korral võib kaaluda ka ravi angiotensiin II infusiooniga ja/või intravenoossete katehoolamiinidega. Kui tabletid võeti sisse hiljuti, tuleb kasutada enalapriilmaleaadi väljutamise meetodeid (nt oksendamine, maoloputus, absorbentide või naatriumsulfaadi manustamine). Enalapriilaati saab vereringest eemaldada hemodialüüsiga (vt lõik 4.4). Raviresistentse bradükardia korral on näidustatud ravi südamerütmuriga. Pidevalt tuleb jälgida elutähtsaid näitajaid, elektrolüütide ja kreatiniinisaldust seerumis.

Lerkanidipiini kasutamisel vajab kliiniliselt oluline hüpotensioon aktiivset kardiovaskulaarset tuge, sealhulgas südame- ja hingamisfunktsioonide pidevat jälgimist, jäsemete tõstmist ning tähelepanu vedeliku kogusele ja uriinieritusele. Pidades silmas lerkanidipiini pikaajalist farmakoloogilist toimet, on oluline jälgida vähemalt 24 tunni jooksul patsiendi kardiovaskulaarset seisundit. Kuna ravimil on kõrge afiinsus valkudega seondumiseks, ei ole dialüüs tõenäoliselt efektiivne. Patsiente, kellel on eeldatavalt mõõdukas või raske mürgistus, tuleb jälgida meditsiinilises keskkonnas.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

Lercaril on AKE-inhibiitori (enalapriil) ja kaltsiumikanali blokaatori (lerkanidipiin) fikseeritud kombinatsioon, kaks antihüpertensiivset ühendit koos täiendava toimemehhanismiga vererõhu langetamiseks essentsiaalse hüpertensiooniga patsientidel.

#### Enalapriil

Enalapriilmaleaat on enalapriili maleaatsool –kahe aminohappe (L-alaniin ja L-proliin) derivaat. Angiotensiini konverteeriv ensüüm (AKE) on peptidüüldipeptidaas, 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 (reniinivabastuse negatiivse tagasiside eemaldamise tõttu) ja aldosteroonisekretsiooni vähenemise.

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 reniinisisaldusega 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 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 (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) 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 monoterapiaga 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 antagoniste 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 dihidropüridiinrühma kaltsiumi antagonist ja inhibeerib kaltsiumi transmembraanset sissevoolu südame- ja silelihasesse. Antihüpertensiivse toime mehhanism põhineb otsesel lõõgastaval toimel veresoonte silelihastele, vähendades seeläbi perifeerset kogutakistust. Vaatamata oma lühikesele farmakokineetilisele poolestusajale plasmas võimaldab lerkanidipiin pikemaajalist antihüpertensiivset toimet tänu membraani suurele jaotustegurile, ning ravimil puuduvad täielikult negatiivsed inotroopsed toimed oma suure vaskulaarse selektiivsuse tõttu.

Et lerkanidipiini toimel tekkiv vasodilatatsioon algab järk-järgult, on ägedat hüpotensiooni koos reflektstahhükardiaga hüpertensiivsetel patsientidel täheldatud ainult harva.

Nagu ka teiste asümmeetriliste 1,4-dihidropüridiinide korral, tuleneb lerkanidipiini antihüpertensiivne toime peamiselt selle (S)-enantiomeeri tõttu.

### Enalapriil/lerkanidipiin

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

#### - Lercaril 10 mg/10 mg

Pöördelises III faasi topeltpeimedas 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 topeltpeimeda uuringu 12 nädalat (-7,7 mmHg vs -2,3 mmHg,  $p < 0,001$ ). Ka minimaalse SDBP vähenemine oli kombinatsioonis 2,8 mmHg suurem võrrelduna monoteeraapiaga (-7,1 mmHg vs -4,3 mmHg,  $p < 0,001$ ). Ravivastuse määrad olid kombinatsioonravi korral märkimisväärselt suuremad kui monoteeraapiaga: 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 monoteeraapiat saavate patsientidega. Selle uuringu avatud pikaajalises jätkufaasis oli lubatud tiitrimine kombinatsiooni enalapriil 20 mg/lerkanidipiin 10 mg korral, kui vererõhk jäi  $> 140/90$  mmHg: tiitriti 133/221-st patsiendist ja SDBP normaliseerus pärast tiitrimist 1/3-l nendest juhtudest.

#### - Lercaril 20 mg/10 mg

Pöördelises III faasi topeltpeimedas 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 monoteeraapiat 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 monoteeraapia 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 monoteeraapiat saanud patsientidega.

#### - Lercaril 20 mg/20mg

Platseeboga ja aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud randomiseeritud topeltpeimedas mitmetegurilise ülesehitusega uuringus mõõduka hüpertensiooniga 1039 patsiendiga (määratletud kui tõine SDBP 100...109 mmHg, SSBP  $< 180$  mmHg ja kodune SDBP  $\geq 85$  mmHg), ilmnes kombinatsiooni enalapriil 20 mg/lerkanidipiin 20 mg saavatel patsientidel märkimisväärselt suurem langus tõises ja koduses SDBP-s ja SSBP-s, võrreldes platseeboga ( $p < 0,001$ ). Kliiniliselt olulisi erinevusi muutuses tõise minimaalse SDBP algväärtusest täheldati kombinatsioonravis 20 mg/20mg (-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 tõise minimaalse SSBP algväärtusest kombinatsioonravis 20 mg/20mg (-19,2 mmHg)

võrdluses lerkaniidipiini 20 mg (–13,0 mmHg,  $p = 0,002$ ) või enalapriili 20mg (–15,3 mmHg,  $p = 0,055$ ) eraldi kasutamisega. Kliiniliselt olulisi erinevusi täheldati ka kodusel SBP-s ja DBP-s. Ravivastuse määra SDBP kohta (75%) ja SSBP kohta (71%) täheldati märkimisväärset suurenemist kombinatsioonraviga 20 mg/20 mg võrreldes platseeboga ( $p < 0,001$ ) ja mõlema monoterapiaga ( $p < 0,01$ ). Kombinatsioonraviga 20 mg/20 mg (42%) ravitutest saavutas vererõhu normaliseerumise suurem protsent patsientidest kui platseeboga ravitutest (22%).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetilisi koostoimeid enalapriili ja lerkaniidipiini samaaegsel manustamisel ei ole täheldatud.

### Enalapriili farmakokineetika

#### Imendumine

Suukaudselt manustatud enalapriil imendub kiiresti ja enalapriili tippkontsentratsioon seerumis tekib ühe tunni jooksul. Uriinileiu põhjal on enalapriili imendumise ulatus suukaudselt manustatud enalapriilmaleaadist ligikaudu 60%. Suukaudse enalapriili imendumist ei mõjuta seedetraktis olev toit.

#### Jaotumine

Pärast imendumist hüdrolüüsitakse suukaudne enalapriil kiiresti ja ulatuslikult enalapriilaks, mis on tugevatoimeline angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor. Enalapriil tippkontsentratsioon seerumis saabub ligikaudu 4 tundi pärast enalapriilmaleaadi suukaudset manustamist. Enalapriil akumuleerumise efektiivne poolestusaeg pärast suukaudse enalapriili mitme annuse manustamist on 11 tundi. Normaalse neerufunktsiooniga uuritavatel saabus enalapriil püsikontsentratsioon seerumis pärast 4-päevast ravi.

Terapeutiliselt olulise kontsentratsioonivahemiku piirides ei ületa inimese plasmavalkudega seonduv enalapriil 60%.

#### Biotransformatsioon

Kui jätta kõrvale muutumine enalapriilaks, ei ole ühtegi tõendit enalapriili märkimisväärse metabolismi kohta.

#### Eritumine

Enalapriil eritub peamiselt neerude kaudu. Põhilised komponendid uriinis on enalapriil, mis vastab ligikaudu 40%-le annusest, ja muutumatu enalapriil (ligikaudu 20%).

#### Neerukahjustus

Enalapriili ja enalapriil ekspositsioon suureneb neerupuudulikkusega patsientidel. Kerge kuni keskmise neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 40...60 ml/min), oli enalapriil tasakaaluoleku AUC ligikaudu kaks korda suurem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel pärast 5 mg manustamist üks kord ööpäevas. Raske neerukahjustuse (kreatiniini kliirens  $\leq 30$  ml/min) korral suurenes AUC ligikaudu 8 korda. Enalapriili mitme annuse manustamise järgselt pikeneb enalapriil efektiivne poolestusaeg sellel tasemel neerupuudulikkuse korral ja tasakaaluseisundi saavutamiseks kuluv aeg pikeneb (vt lõik 4.2).

Enalapriili saab üldisest vereringest eemaldada hemodialüüsiga. Dialüüsi kliirens on 62 ml/min.

#### Imetamine

Pärast ühekordse suukaudse annuse 20 mg manustamist viiele naisele sünnituse järgselt oli enalapriili keskmine tippväärtus 1,7  $\mu\text{g/l}$  (vahemikus 0,54...5,9  $\mu\text{g/l}$ ) 4...6 tundi pärast annustamist. Enalapriil keskmine tippväärtus oli 1,7  $\mu\text{g/l}$  (vahemikus 1,2...2,3  $\mu\text{g/l}$ ); tippväärtused ilmnesid 24-tunnise aja vältel erinevatel aegadel. Kasutades piimas olevat tippväärtuse näitajat, saaks ainult rinnapiimatoidul olev imik maksimaalselt ligikaudu 0,16% emale kehakaalupõhiselt määratud annusest. Naisel, kes oli võtnud suukaudset enalapriili 10 mg ööpäevas 11 kuu vältel, oli enalapriili tippsisaldus 2  $\mu\text{g/l}$  piimas 4 tundi pärast annustamist ja enalapriil tippsisaldus 0,75  $\mu\text{g/l}$  ligikaudu 9 tundi pärast annustamist. Enalapriili ja enalapriil mõõdetud üldkogus piimas oli 24 tunni vältel vastavalt 1,44  $\mu\text{g/l}$  ja 0,63  $\mu\text{g/l}$ . Enalapriilisisaldus piimas oli mittetuvastatav ( $< 0,2$   $\mu\text{g/l}$ ) 4 tundi

pärast enalapriilil 5 mg ühekordset annust ühele emale ja 10 mg kahele emale; enalapriilisaldust ei määratud.

### Lerkanidipiini farmakokineetika

#### Imendumine

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

Lerkanidipiini kahel enantiomeeril ilmneb sarnane plasmakontsentratsiooni profiil: plasma tippkontsentratsioonini jõudmine võtab sama aja ning plasma tippkontsentratsioon ja AUC on (S)-enantiomeeril keskmiselt 1,2 korda suuremad. Kahe enantiomeeri eritumise poolestusajad on põhimõtteliselt samad. Kahe enantiomeeri interkonversiooni *in vivo* ei täheldatud.

Suuremahulise esmase maksapassaaži tõttu on suukaudse lerkanidipiini absoluutne biosaadavus mitte tühja kõhu tingimustes ligikaudu 10%. Siiski väheneb biosaadavus tervetel vabatahtlikel pärast ravimi sissevõtmist 1/3-ni.

Lerkanidipiini suukaudne saadavus suureneb 4-kordselt, kui see võetakse sisse kuni 2 tundi pärast suure rasvasisaldusega söögikorda. Seega tuleb ravimit võtta enne sööki.

#### Jaotumine

Jaotumine plasmast kudedesse ja elunditesse on kiire ja ulatuslik.

Lerkanidipiini seondumise määr plasmavalkudega on üle 98%. Et raske neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on plasmavalkude sisaldus vähenenud, võib ravimi vaba fraktsioon olla suurem.

#### Biotransformatsioon

Lerkanidipiini metaboliseerib ulatuslikult CYP3A4; ühtegi põhiainet uriinis ega roojas ei leidu. See muudetakse valdavalt inaktiivseteks metaboliitideks ja ligikaudu 50% annusest väljutatakse uriiniga.

*In vitro* katsed inimese maksa mikrosoomidega on näidanud, et lerkanidipiin inhibeerib vähesel määral kaht ensüümi CYP3A4 ja CYP2D6 sisalduste juures, mis on 160 ja 40 korda suuremad kui tippisaldused plasmas, mis saavutatakse pärast annuse 20 mg manustamist.

Lisaks on koostoimeuuringud inimestel näidanud, et lerkanidipiin ei muuda plasma midasolaamisaldust (CYP3A4 tüüpiline substraat) ega metoprololisaldust (CYP2D6 tüüpiline substraat). Seega ei eeldata raviannustes manustatavalt lerkanidipiinilt CYP3A4 või CYP2D6 metaboliseeritavate ravimite biotransformatsiooni inhibeerimist.

#### Eritumine

Eritumine toimub põhiliselt biotransformatsiooni kaudu.

Keskmiseks lõplikuks eritumise poolestusajaks arvatati 8...10 tundi ja suuremahulise seondumise tõttu rasvade membraanidega kestab ravitoime 24 tundi. Korduva manustamise järgselt akumulatsiooni ei ilmnenud.

#### Lineaarsus/mittelineaarsus

Lerkanidipiini suukaudne manustamine annab tulemuseks sisalduse plasmas, mis ei ole otseselt proportsioonis annusega (mittelineaarne kineetika). Pärast 10, 20 või 40 mg manustamist oli tippkontsentratsioonide suhe plasmas 1:3:8 ja AUC suhe 1:4:18, osutades esmase maksapassaaži progressiivsele saturatsioonile. Vastavalt sellele suureneb saadavus annuse suurenemisega.

#### Erirühmad

On tõestatud, et lerkanidipiini farmakokineetiline käitumine eakatel patsientidel ja kerge kuni keskmise neerufunktsiooni häirega või kerge kuni keskmise maksakahjustusega patsientidel on

sarnane sellega, mida on täheldatud patsientidel üldiselt. Raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel või dialüüsisist sõltuvatel patsientidel oli ravimi kontsentratsioon suurem (ligikaudu 70%). Keskmise kuni raske maksakahjustusega patsientidel on lerkaniidipiini süsteemne biosaadavus tõenäoliselt suurenenud, sest tavaliselt metaboliseeritakse ravim ulatuslikult just maksas.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### Enalapriili/lerkanidipiini kombinatsioon

Enalapriili ja lerkaniidipiini fikseeritud kombinatsiooni potentsiaalset toksilisust uuriti rottidel pärast suukaudset manustamist kuni 3 kuu vältel ja kahes genotoksilisuse katses. Kombinatsioon ei muutnud kahe individuaalse komponendi toksikoloogilist profiili.

Kahe eraldi komponendi – enalapriil ja lerkaniidipiin – kohta on olemas järgmised andmed.

#### Enalapriil

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringud lubavad oletada, et enalapriilil puudub toime rottide fertiilsusele ja reproduktsoonijõudlusele ning et ravim ei ole teratogeenne. Uuringus, milles emastele rottidele manustati ravimit enne paaritumist ja kogu tiinuse vältel, ilmnis rotipoegade surmade esinemissageduse suurenemine imetamise ajal. Ühend läbib platsentat ja eritub piima. Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritel kui ravimklassil, on ilmnenu omdus indutseerida kõrvaltoimeid loote hilisele arengule, põhjustades loote surma ja kaasasündinud kahjustusi, eriti neid, mis kahjustavad koljut. Teatatud on ka lootetoksilisusest, emakasisesest kasvupeetusest ja avatud arterioosjuhast. Arvatakse, et need arenguanomaaliad on osaliselt tingitud AKE-inhibiitorite otsesest toimest loote reniin-angiotensiini süsteemile ning osaliselt isheemiast, mida põhjustab emapoolne hüpotensioon ja loote-platsenta verevoolu vähenemine ning hapniku/toitainete kande vähenemine lootele.

#### Lerkaniidipiin

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsoonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Asjakohased toimed, mida on täheldatud rottide ja koerte pikaajalistes uuringutes, olid otseselt või kaudselt seotud Ca-antagonistide suurte annuste tuntud toimetega, peegeldades valdavalt ülemäärast farmakodünaamilist aktiivsust.

Lerkaniidipiini ravil puudus toime rottide fertiilsusele või üldisele reproduktsoonijõudlusele, kuid suured annused põhjustasid pre- ja postimplantatsioonilisi kadusid ning viivitust loote arengus. Tõendid teratogeensete toimete kohta rottidel ja küülikutel puudusid, kuid teistel dihhüdropüridiiniididel on tuvastatud teratogeenne toime loomadele. Lerkaniidipiin tekitas suures annus (12 mg/kg ööpäevas) manustamisel raskusi poegimisel.

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### *Tableti sisu:*

Laktoosmonohüdraat  
Mikrokristalliline tselluloos  
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)  
Povidoon K30  
Naatriumvesinikkarbonaat  
Magneesiumstearaat

#### *Õhuke polümeerikate:*

Hüpromelloos 5 cP  
Titaandioksiid (E171)  
Talk  
Makrogool 6000

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

2 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Polüamiid-alumiinium-PVC/alumiiniumblister  
Pakendid 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98 ja 100 tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

596408

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22.08.2008  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.03.2015

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Juuli 2021