

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lercaril, 20 mg/20 mg õhukese polümeerkattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerkattega tablett sisaldab 20 mg enalapriilmaleaati (vastab 15,29 mg enalapriilile) ja 20 mg lercanidipiinvesinikkloriidi (vastab 18,88 mg lercanidipiinile).

INN. *Enalaprilum, lercanidipinum.*

#### Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 204 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerkattega tablett.

Oranžid ümarad kaksikkumerad tabletid 12 mm suurusega.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutel, kellel 20 mg enalapriili ja 20 mg lercanidipiini eraldi manustamine on taganud piisava vererõhu languse.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

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

##### *Eakad patsiendid*

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

##### *Neerukahjustus*

Lercaril on vastunäidustatud raske neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidel või patsientidel, kes saavad hemodialüüsi (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Eriti ettevaatlik tuleb olla ravi alustamisel kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni häirega patsientidel.

##### *Maksakahjustus*

Lercaril on vastunäidustatud raske maksafunktsiooni häire puhul. Eriti ettevaatlik tuleb olla ravi alustamisel kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni häirega patsientidel.

##### *Lapsed*

Puudub Lercaril'i asjakohane kasutamine lastel hüpertensiooni ravis.

##### Manustamisviis

*Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid:*

- Ravimit tuleb eelistatult manustada hommikul, vähemalt 15 minutit enne hommikusööki.

- Seda ravimit ei tohi manustada koos greibimahlaga (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 hemodialüüsivad patsiendid.
- Koosmanustamine järgmiste ravimitega:
  - tugevatoimelised CYP3A4 inhibiitorid (vt lõik 4.5);
  - tsüklosporiin (vt lõik 4.5);
  - greipfruut või greibimahl (vt lõik 4.5).
- Samaaegne kasutamine sakubitriili/valsartaani raviga. Enalapriili manustamist ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast sakubitriili/valsartaani viimast annust (vt ka lõigud 4.4 ja 4.5).

Lercaril'i 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

Tüsistusteta hüpertensiivsetel patsientidel esineb sümptomaatilist hüpotensiooni harva.

Hüpertensiivsetel patsientidel, kes saavad enalapriili, on sümptomaatilise hüpotensiooni teke tõenäolisem juhul, kui neil on vähenenud vedelikumaht, nt diureetilise ravi, piiratud soolatarbimise, dialüüsi, kõhulahtisuse või oksendamise tõttu (vt lõik 4.5). Südamepuudulikkusega patsientidel on, sõltumata seostuvast neerupuudulikkusest, täheldatud sümptomaatilist hüpotensiooni. Seda esineb kõige tõenäolisemalt raske südamepuudulikkusega patsientidel, mida kajastab suures koguses lingudiureetikumide kasutamine, hüponatreemia või neerufunktsiooni kahjustus. Neil patsientidel tuleb ravi alustada meditsiinilise järelevalve all ning neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida iga kord, kui enalapriili ja/või diureetikumi annust muudetakse. Samad kaalutlused võivad kehtida südame isheemiatõvega või aju veresoonekonna haigusega patsientidele, kellel võib vererõhu ülemäärane langus põhjustada müokardiinfarkti või tserebrovaskulaarseid atakke.

Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient panna selili asendisse ja vajadusel manustada intravenoosse infusioonina füsioloogilist lahust. Mõõduv hüpotensioon ei ole vastunäidustuseks edasiste annuste manustamisel; manustamine on tavaliselt probleemideta pärast seda, kui vererõhk on veremahu suurenemise järgselt tõusnud.

Mõnel südamepuudulikkusega patsiendil, kellel on normaalne või madal vererõhk, võib süsteemne vererõhk enalapriili kasutamisel veelgi langeda. See toime on ootuspärane ja ei tingi tavaliselt ravi katkestamist. Kui hüpotensioon muutub sümptomaatiliseks, võib vajalikuks osutuda diureetikumi ja/või enalapriili annuse vähendamine ja/või 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 dihidropüridiinid võivad põhjustada kardiovaskulaarse riski suurenemist patsientidel, kes põevad südame isheemiatõbe. Kuigi lerkaniidipiin on pikatoimeline, on nende patsientide puhul vajalik ettevaatus. Mõned dihidropüridiinid võivad harva põhjustada prekordiaalset valu või stenokardiat.

Mõningatel juhtudel võivad harva mõned dihidropüridiinid 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

Eriti ettevaatlik tuleb olla enalapriiliga ravi alustamisel kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel. Nende patsientide seerumi kaaliumi- ja kreatiniinitaseme rutiinne jälgimine on tavalise meditsiinilise järelevalve osa.

Enalapriili kasutamise seoses on teatatud neerupuudulikkuse juhtudest, seda peamiselt raske südamepuudulikkusega või olemasoleva neeruhaigusega, sh neeruarterite stenoosiga patsientidel. Kui enalapriili raviga seonduv neerupuudulikkus diagnoositakse kohe ja ravitakse asjakohaselt, on see tavaliselt pöörduv.

Mõnel hüpertensiooniga patsiendil, kellel puudub olemasolev neeruhaigus, võib enalapriili kasutamine koos diureetikumiga tõsta vere kusihappe- ja kreatiniinitaset. Vajalikuks võib osutada enalapriili annuse vähendamise ja/või diureetikumi katkestamise. Neil juhtudel tuleb kahtlustada võimalikku neeruarteri stenoosi (vt lõik 4.4 „Renovaskulaarne hüpertensioon“).

### Renovaskulaarne hüpertensioon

Kahepoolse neeruarteri stenoosi või ainsa funktsioneeriva neeru arteri stenoosiga patsientide ravimisel AKE-inhibiitoriga suureneb hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkimise oht. Neerufunktsiooni langusega võib kaasneda vaid kerge muutus seerumi kreatiniinitasemes. Neil patsientidel tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all väikeste annustega, annuste hoolika tiitrimise ning neerufunktsiooni jälgimisega.

### Neerusiirdamine

Lerkaniidipiini või enalapriili kasutamise kohta hiljuti siirdatud neeruga patsientidel kogemused puuduvad. Ravi Lercaril'iga ei ole seetõttu soovitatav.

### Maksapuudulikkus

Maksa funktsioonihäirega patsientidel võib lerkaniidipiini antihüpertensiivne toime võimenduda. Harva on AKE-inhibiitoreid seostatud sündroomiga, mis algab kolestaatilise ikteruse või hepatiidiga, areneb edasi fulminantseks maksanekroosiks ning lõpeb mõnikord surmaga. Selle sündroomi mehhanism ei ole teada. Patsientidel, kellel tekib ravi ajal AKE-inhibiitoritega ikterus või maksaensüümide aktiivsuse märkimisväärne tõus, tuleb AKE-inhibiitori kasutamine katkestada ning nad peavad jääma asjakohase meditsiinilise järelevalve alla.

### Peritoneaaldialüüs

Peritoneaaldialüüsi patsientidel seostatakse hägusa kõhuõõnevedeliku tekkimist lerkaniidipiiniga. 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 kasutataval patsientidel on esinenud neutropeeniat/agranulotsütoosi, trombotsütopeeniat ja aneemiat. Normaalse neerufunktsiooniga ja muude riskiteguriteta patsientidel esineb neutropeeniat harva. Enalapriili tuleb eriti ettevaatlikult kasutada veresoonte kollageenhaigusega või immunosupressiivset ravi, allopurinool- või prokaiinamiid-ravi saavatel patsientidel või mitme sellise riskiteguriga patsientidel, eriti kui nende neerufunktsioon on halvenenud. Mõnel neist patsientidest tekkis raske infektsioon, mis mõnedel juhtudel ei allunud intensiivsele antibiootikumravile. Enalapriili kasutamisel sellistel patsientidel on soovitatav

regulaarselt jälgida leukotsüütide arvu ja nõustada patsiente, et nad teataksid arstile mis tahes infektsiooninähist.

#### Ülitundlikkus/angioneurootiline ödeem

AKE-inhibiitorite, sh enalapriiliga ravitud patsientidel on esinenud näo, jäsemete, huulte, keele, häälepilu ja/või kõri angioneurootilist ödeemi. See võib tekkida mis tahes ajal kogu ravi vältel. Sellisel juhul tuleb enalapriil-ravi kohe katkestada. Patsienti tuleb hoolikalt jälgida veendumaks, et kõik sümptomid on enne haiglast lahkumist täielik kadunud. Isegi juhtudel, kus esines ainult keele paistetust ilma respiratoorsete häireteta, võib vajalikuks osutuda pikemaajalisem jälgimine, kuna antihistamiin- ja kortikosteroidravi ei pruugi olla piisav.

Väga harva on teatatud kõri- või keeleödeemiga seotud angioödeemist tingitud surmajuhtumitest. Patsientidel, kelle ödeem hõlmab keelt, häälepilu või kõri, võib tekkida hingamisteede obstruktsioon, seda eriti neil, kellel on anamneesis hingamisteede operatsioon.

Kui ödeem hõlmab keelt, häälepilu või kõri, mis võib põhjustada hingamisteede obstruktsiooni, tuleb kohe alustada asjakohast ravi, mis võib hõlmata epinefriini lahuse 1:1000 (0,3...0,5 ml) subkutaanset manustamist, ja/või rakendada meetmeid hingamisteede vabastamiseks.

Mustanahalistel patsientidel, keda ravitakse AKE-inhibiitoritega, on angioödeemi esinemissagedus suurem kui mittemustanahalistel.

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 kiletiivaliste mürgi vastu desensibiliseerimise ajal

Patsientidel, kes on kiletiivaliste mürgi vastu desensibiliseerimise ajal kasutanud AKE-inhibiitoreid, on harva esinenud eluohtlikke anafülaktoidsed reaktsioone. Nende reaktsioonide vältimiseks peatati enne iga desensibiliseerimist ajutiselt ravi AKE-inhibiitoritega.

#### Anafülaktoidsed reaktsioonid LDL afereesi ajal

Patsientidel, keda on samaaegselt madala tihedusega lipoproteiinide (LDL) afereesiga (dekstraansulfaadiga) ravitud AKE-inhibiitoritega, on harva esinenud eluohtlikke anafülaktoidsed reaktsioone. Nende reaktsioonide vältimiseks peatati enne iga afereesi ajutiselt ravi AKE-inhibiitoritega.

#### Hüpopglükeemia

Diabeedihaigeid, keda ravitakse suukaudsete antidiabeetikumide või insuliiniga ja kes alustavad ravi AKE-inhibiitoritega, tuleb nõustada hoolikalt jälgima hüpopglükeemia nähte, seda eriti esimesel kooskasutamise kuul (vt lõik 4.5).

#### Köha

AKE-inhibiitorite kasutamisel on esinenud köha. Iseloomulik on kuiv, püsiv köha, mis pärast ravi katkestamist kaob. AKE-inhibiitori poolt esilekutsutud köha tuleb arvesse võtta ka köha diferentsiaaldiagnostikas.

#### Operatsioonid/anesteesia

Suurema operatsiooni või vererõhku alandavate ravimitega esilekutsutud anesteesia korral pärsib enalapriil angiotensiin II moodustumist, mis muidu järgneb kompensatoorsele reniini vabanemisele. Kui tekib hüpotensioon, mis leitakse olevat sellest mehhanismist põhjustatud, 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 kombinatsiooni üldjuhul ei soovitata (vt lõik 4.5).

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

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite samaaegne kasutamine angiotensiin II retseptorite antagonistide või aliskireeniga suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni halvenemise riski (sh äge neerupuudulikkus). Seetõttu ei ole RAAS-i kahekordne blokaad AKE-inhibiitori kombineerimisel angiotensiin II retseptori antagonistiga soovitatav (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Kui kahekordne blokaad on äärmiselt vajalik, peab see toimuma ainult arsti järelevalve all ja sellega peab kaasnema sage neerufunktsiooni, elektrolüütide sisalduse ja vererõhu jälgimine.

Diabeetilise nefropaatiaga patsientidel on AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide samaaegne kasutamine vastunäidustatud.

### CYP3A4 indutseerijad

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

### Etnilised eripärad

Nagu teisedki AKE-inhibiitorid, võib enalapriil olla mustanahaliste patsientide vererõhu alandamisel vähem efektiivne kui mittemustanahalistel. Selle põhjus võib olla madala reniinitaseme suurem esinemissagedus mustanahaliste hüpertooniahaigete seas.

### Rasedus

Lercaril'i ei soovitata kasutada raseduse ajal.

Ravi AKE-inhibiitoritega, nagu enalapriil, ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhud, kus jätkuv ravi AKE-inhibiitoriga on äärmiselt vajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele hüpertensioonivastasele ravile, mille ohutusprofiil on sobiv raseduse ajal kasutamiseks. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AKE-inhibiitoritega kohe lõpetada ja vajadusel alustada alternatiivraviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Lerkanidipiini kasutamine ei ole samuti soovitatav raseduse ajal ega naistel, kes plaanivad rasestuda (vt lõik 4.6).

### Imetamine

Lercaril'i ei soovitata kasutada imetamise ajal (vt lõik 4.6).

### Lapsed

Selle ravimkombinatsiooni ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud.

### Alkohol

Alkoholi tarvitamisest tuleb hoiduda, sest see võib tugevdada veresooni laiendavate antihüpertensiivsete ravimite toimet (vt lõik 4.5).

### Laktoos

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

## Natrium

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

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

Lercaril'i antihüpertensiivset toimet võivad tugevdada teised vererõhku alandavad ravimid, nt diureetikumid, beetablokaatorid, alfablokaatorid ja teised ained.

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

### ***Enalapriilmaleaat***

#### Ravimid, mis suurendavad angioödeemi riski

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

AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine ratsekadotriili, mTOR inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) 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 kaaliumisäästev 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. Soovitav on jälgida kaaliumisisaldust seerumis..

#### Hepariin

AKE inhibiitorite kasutamisel koos hepariiniga võib tekkida hüperkaleemia. Soovitav 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 hüpo-glükeemilised ained) samaaegne manustamine võib põhjustada vere glükoosisisaldust vähendava toime tugevnemist koos hüpo-glükeemia 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.

### ***Lerkaniidipiin***

### **Kooskasutamine on vastunäidustatud**

### CYP3A4 inhibiitorid

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

### Tsüklosporiin

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

### Greipfruut või greibimahl

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

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

#### CYP3A4 indutseerijad

Lerkaniidipiini tuleb koos CYP3A4 indutseerijatega, nagu krabivastased 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 lerkaniidipiini määramisel koos teiste CYP3A4 substraatidega, nagu terfenadiin, astemisool, klass III antiarütmia ravimid, nagu amiodaroon, kinidiin, 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) koostoime uuringus, mis viidi läbi vabatahtlikega vanuses  $65 \pm 7$  aastat (keskmine  $\pm$  standardhälve), ei täheldatud lerkanidipiini farmakokineetikas kliiniliselt olulisi muutusi.

#### Tsimetidiin

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

#### Simvastatiin

20 mg lerkanidipiiniannuse korduval manustamisel koos 40 mg simvastatiiniga ei muutunud lerkanidipiini 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. Lerkanidipiini manustamisel hommikul ja simvastatiini manustamisel õhtul (nagu on sellise ravimi puhul näidustatud) koostoimete esinemist ei eeldata.

#### Varfariin

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

#### Diureetikumid ja AKE inhibiitorid

Lerkanidipiini koosmanustamine diureetikumide ja AKE inhibiitoritega on ohutu.

#### Teised ravimid, mis mõjutavad vererõhku

Nagu kõikide antihüpertensiivsete ravimitega, võib täheldada hüpotensiivse toime tugevnemist, kui lerkanidipiini 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-inhibiitorite (enalapriil) kasutamine raseduse esimesel trimestril ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). AKE-inhibiitorite (enalapriil) kasutamine raseduse 2. ja 3. trimestril on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised tõendid, et AKE inhibiitorite kasutamine raseduse esimesel trimestril võib põhjustada teratogeenset riski, ei ole piisavalt veenvad. Siiski väikest riski tõusu ei saa välistada. Välja arvatud juhud, kus jätkuv ravi AKE-inhibiitoriga on äärmiselt vajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele hüpertensioonivastasele ravile, mille ohutusprofiil on sobiv raseduse ajal kasutamiseks. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AKE-inhibiitoritega kohe lõpetada ja vajadusel alustada alternatiivraviga.

Ravi AKE-inhibiitoriga raseduse teisel ja kolmandal trimestril võib teadaolevalt põhjustada inimesel lootetoksilisust (vähenenud neerufunktsioon, oligohüdrarnion, kraniaalne hüpoplaasia) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Tekkinud on oligohüdrarnion, mis eeldatavasti väljendub loote halvenenud neerufunktsioonis ning mille tagajärjel võivad tekkida jäsemete kontraktuurid, näokolju arenguhäired ja kopsude hüpoplaasia. Kui alates raseduse teisest trimestrist on kasutatud AKE-inhibiitoreid, on soovitatav ultraheli abil neerufunktsiooni ja koljut kontrollida. Lapsi, kelle emad on raseduse ajal AKE-inhibiitoreid võtnud, tuleb hoolikalt 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 dihhüdropüridiiniühendite 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). Lercaril'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 näitasid väga väikest sisaldust rinnapiimas (vt lõik 5.2). Ehkki need sisaldused näivad olevat kliiniliselt ebaolulised, ei ole Lercaril'i 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 Lercaril'i 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 Lercaril'i kasutada rinnaga toitmise ajal.

#### Fertiilsus

Lerkanidipiini kohta kliinilised andmed puuduvad. Mõnedel kanaliblokaatoritega ravitud patsientidel on teatatud pöörduvatest biokeemilistest muutustest spermatoosoidide 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 käsitlemise võimet. Soovitatav on siiski olla ettevaatlik, sest võib tekkida pearinglus, asteenia, väsimus ja harvadel juhtudel unisus (vt lõik 4.8).

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Lercaril'i ohutust on hinnatud viies topeltpimedas kontrollrühmaga kliinilises uuringus ja kahes pikaajalises avatud uuringu jätkufaasis. Kokku 1141 patsienti on saanud Lercaril'i annustes 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg ja 20 mg/20 mg. Kombinatsioonravi kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed olid sarnased kummagi koostisaine eraldi manustamisel tekkinud kõrvaltoimetega. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed Lercaril'i ravi ajal olid köha (4,03%), pearinglus (1,67%) ja peavalu (1,67%).

##### Kõrvaltoimete koondtabel

Allolevas tabelis on toodud Lercaril 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg ja 20 mg/20 mg läbiviidud kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed, mille puhul esineb põhjendatav põhjuslik seos, ning need on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse 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 (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Aeg-ajalt	trombotsütopeenia
Harv	hemoglobiinisisalduse langus
<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	kõha
Harv	kurgu kuivus, orofarüngeaalne valu
<b>Seedetrakti häired</b>	
Aeg-ajalt	valu kõhus, kõhukinnisus, iiveldus
Harv	düspepsia, huulte ödeem, keele häired, kõhulahtisus, suukuivus, gingiviit
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Aeg-ajalt	ALAT tõus, ASAT tõus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	erüteem
Harv	angioödeem, näoturse, dermatiit, lööve, urtikaaria
<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	ereksioonihäired
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Aeg-ajalt	asteenia, väsimus, kuumatunne, perifeerne ödeem

*Ainult ühel patsiendil esinenud kõrvaltoimed on toodud sageduse „harv“ all.*

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Allolevas tabelis on toodud topeltpimedas randomiseeritud faktoriaalse ülesehitusega kliinilises uuringus enalapriili ja lerkaniidipiini monoterapia kasutamisel sageli esinenud valitud kõrvaltoimed.

	Platseebo (n=113)	E20 (n=111)	L20 (n=113)	E20/L20 (n=116)
Mis tahes kõrvaltoimega osaleja	5,3%	10,8%	8,8%	8,6%
Kõha	1,8%	3,6%	-	1,7%
Pearinglus	-	1,8%	-	0,9%
Peavalu	0,9%	0,9%	1,8%	0,9%
Perifeerne ödeem	0,9%	-	1,8%	-
Tahhükardia	-	1,8%	3,5%	0,9%

Palpitatsioonid	-	0,9%	0,9%	-
Nahaõhetus	-	-	1,8%	0,9%
Lööve	-	0,9%	0,9%	-
Väsimus	-	-	-	0,9%

#### Lisateave individuaalsete komponentide kohta

Ühega individuaalsetest komponentidest (enalapriil või lerkanidipiin) esinenud kõrvaltoimed võivad tekkida ka Lercaril'i kasutamisel, isegi kui neid ei täheldatud pärast kliinilisi uuringuid ega turuletulekujärgsel perioodil.

#### Enalapriil eraldi

Enalapriili kasutamisel teatatud kõrvaltoimete hulka kuulusid:

#### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

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

Harv: neutropeenia, hemoglobiinisalduse langus, hematokriti langus, trombotsütopeenia, agranulotsütoos, luuüdi depressioon, pantsütopeenia, lümfadenopaatia, autoimmuunhaigused.

#### *Endokriinsüsteemi häired*

Teadmata: antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (SIADH).

#### *Ainevahetus- ja toitumishäired*

Aeg-ajalt: hüpotensioon (vt lõik 4.4).

#### *Psühhiaatrilised häired*

Sage: depressioon.

Aeg-ajalt: segasus, närvilisus, unetus.

Harv: ebanormaalsed unenäod, unehäired.

#### *Närvisüsteemi häired*

Väga sage: pearinglus.

Sage: peavalu, sünnikoop, 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: kopsuinfektioonid, 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, artralgiat/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 rinnanäärme häired*

Aeg-ajalt: impotentsus.

Harv: günekomastia.

### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Väga sage: astenia.

Sage: väsimus.

Aeg-ajalt: halb enesetunne, palavik.

### *Uuringud*

Sage: hüperkaleemia, seerumi kreatiniinisalduse suurenemine.

Aeg-ajalt: vere uureasisalduse 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: poliüuuria.

Harv: pollakiuuria.

#### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Sage: perifeerne ödeem.

Aeg-ajalt: asteenia, väsimus.

Harv: valu rinnus.

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

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo 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**

Turuletulekujärgselt teatati nii enalapriili kui lerkanidipiini 100...1000 mg annuste tahtliku üleannustamise mõnedest juhtudest, mis nõudsid haiglaravi. Teatatud sümptomid (süstoolse vererõhu langus, bradükardia, rahutus, unisus ja niudevalu) võisid olla tingitud ka teiste ravimite (nt beetablokaatorid) suurte annuste samaaegsest manustamisest.

#### Üleannustamise sümptomid enalapriili ja lerkanidipiini monoteeraapia korral

Seni on enalapriili üleannustamise kõige iseloomulikud nähud olnud märgatav hüpotensioon (mis algab ligikaudu kuus tundi pärast tablettide allaneelamist) samaaegselt reniini-angiotensiini süsteemi blokaadiga, ja stuupor. AKE-inhibiitorite üleannustamisega seostatavate sümptomite hulka võivad kuuluda tsirkulatoorne šokk, elektrolüütide häired, neerupuudulikkus, hüperventilatsioon, tahhükardia, palpitatsioonid, bradükardia, pearinglus, ärevus ja kõha. 300 mg ja 440 mg enalapriili suukaudsel manustamisel on teatatud vastavalt 100 ja 200 korda suuremast seerumi enalapriilaadi tasemest võrreldes tavapärase terapeutilise annuse seerumi tasemetega.

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

#### Üleannustamise ravi enalapriili ja lerkaniidipiini monoteeraapia 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 intravenoosete katehoolamiinidega. Kui tabletid võeti sisse hiljuti, tuleb kasutada enalapriilmaleaadi väljutamise meetodeid (nt oksendamise, 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.

Lerkaniidipiini kasutamisel vajab kliiniliselt oluline hüpotensioon aktiivset kardiovaskulaarset tuge, sealhulgas südame- ja hingamisfunktsioonide pidevat jälgimist, jäsemete tõstmist ning tähelepanu vedeliku kogusele ja uriinieritusele. Pidades silmas lerkaniidipiini 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 lerkaniidipiin, ATC-kood: C09BB02

Lercaril on AKE-inhibiitori (enalapriil) ja kaltsiumikanali blokaatori (lerkaniidipiin) püsikombinatsioon; need on kaks antihüpertensiivset ainet, mille teineteist täiendav toime mehhanism aitab essentsiaalse hüpertensiooniga patsientidel vererõhku langetada.

#### Enalapriil

Enalapriilmaleaat on enalapriili maleaatsool, kahe aminohappe, L-alaniini ja L-proliini derivaat. Angiotensiini konverteeriv ensüüm (AKE) on peptidüldipeptidaas, mis katalüüsib angiotensiin I konversiooni vererõhku tõstva toimega aineks angiotensiin II-ks. Pärast imendumist hüdrolyüsitakse enalapriil enalapriilaadiks, mis inhibeerib AKE-d. AKE inhibeerimise tagajärjel väheneb angiotensiin II sisaldus plasmas, mis viib plasma reniini aktiivsuse suurenemiseni (reniini vabanemise negatiivse tagasiside blokeerimise tõttu) ja aldosterooni sekretsiooni vähenemiseni. Kuna AKE on identne kininaas II-ga, võib enalapriil inhibeerida ka bradükiniini, tugevatoimelise vasodepressorpeptiidi, degradatsiooni. Kuid selle mehhanismi roll enalapriili terapeutilise toime juures vajab veel selgitamist.

Kuigi enalapriili vererõhku langetava toime mehhanism arvatakse peamiselt seisnevat reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi pärssimises, avaldab enalapriil antihüpertensiivset toimet isegi seerumi madala reniinisaldusega patsientidel.

Enalapriili manustamisel hüpertensiivsetele patsientidele langeb vererõhk (nii lamavas kui seisvas asendis) ilma südame löögisageduse olulise suurenemiseta.

Sümptomaatilist posturaalset hüpotensiooni esineb harva. Mõnel patsiendil nõuab optimaalsete vererõhuväärtuste saavutamise mitmenädalast ravi. Enalapriili manustamise järsku katkestamist ei ole seostatud vererõhu kiire tõusuga.

AKE efektiivne inhibeerimine toimub tavaliselt 2...4 tundi pärast enalapriili ühekordse annuse suukaudset manustamist. Vererõhku langetav toime ilmneb tavaliselt ühe tunni möödudes, toime on maksimaalne 4...6 tundi pärast manustamist. Toime kestus sõltub annusest, kuid soovitatavate annuste kasutamisel kestab antihüpertensiivne ja hemodünaamiline toime vähemalt 24 tundi.

Essentsiaalse hüpertensiooniga patsientidel läbiviidud hemodünaamika uuringutes kaasnes vererõhu langusega veresoonte perifeerse vastupanu vähenemine koos südame väljutusmahu suurenemisega; südame löögisagedus ei muutunud või muutus minimaalselt. Enalapriili manustamise järgselt tekkis neerude perfusiooni suurenemine; glomerulaarfiltratsiooni kiirus ei muutunud. Naatriumi- ega veepeetust ei tekkinud. Kuid patsientidel, kelle glomerulaarfiltratsiooni kiirus oli enne ravi madal, see tavaliselt tõusis.

Neeruhaigusega diabeetikutel ja mittediabeetikutel läbiviidud lühiajalistes kliinilistes uuringutes täheldati pärast enalapriili manustamist albuminuuria ning IgG ja üldvalgu uriiniga eritumise vähenemist.

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ON*going *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 dihüdropüridiini rühma kuuluv kaltsiumi antagonist, mis inhibeerib kaltsiumi transmembraanset sisenemist südamesse ja silelihastesse. Antihüpertensiivse toime mehhanism põhineb veresoonte silelihaseid otseselt lõõgastaval toimel, mis vähendab üldist perifeerset vastupanu. Vaatamata lühikesele farmakokineetilisele plasma poolväärtusajale, on lerkanidipiinil kõrge membraani jaotuskoeffitsiendi tõttu pikaajaline antihüpertensiivne toime ning puuduvad selle suure vaskulaarse selektiivsuse tõttu negatiivsed inotroopsed toimed.

Kuna lerkanidipiini esilekutsutud vasodilatatsioon tekib järk-järgult, on hüpertensiivsetel patsientidel vaid harva täheldatud ägedat hüpotensiooni koos reflektorsete tahhükardiaga.

Nagu teistelgi asümmeetrilistel 1,4-dihüdropüridiinidel, tuleneb lerkanidipiini antihüpertensiivne toime põhiliselt selle (S)-enantiomeerist.

### Enalapriil/lerkanidipiin

Nende ravimite kombinatsioonil on aditiivne antihüpertensiivne toime, mille tulemusena saavutatakse suurem vererõhu langus kui kummagi ravimi eraldi kasutamisel.



- Lercaril 10 mg/10 mg

Määrava tähtsusega III faasi topeltpimedas kliinilises lisauuringus, milles osales 342 patsienti, kellel ei olnud lerkaniidipiini 10 mg-le ravivastust tekkinud [määratletud kui diastoolne vererõhk istudes (SDBP) 95...114 ja süstoolne vererõhk istudes (SSBP) 140...189 mmHg], vähenes 12-nädalase topeltpimeravi järel SSBP 5,4 mmHg võrra rohkem kombinatsiooni enalapriil 10 mg/lerkanidipiini 10 mg kasutamisel kui ainult lerkaniidipiini 10 mg kasutamisel (-7,7 mmHg vs -2,3 mmHg,  $p < 0,001$ ). Ka SDBP vähenes kombineeritud raviga 2,8 mmHg võrra rohkem kui monoterapiaga (-7,1 mmHg vs -4,3 mmHg,  $p < 0,001$ ). Ravivastuse määrad olid kombineeritud raviga oluliselt kõrgemad kui monoterapiat kasutamisel: SSBP puhul 41% vs 24% ( $p < 0,001$ ) ja SDBP puhul 35% vs 24% ( $p=0,032$ ). Võrreldes monoterapiat saanud patsientidega, oli nende kombineeritud ravi saanud patsientide osakaal, kellel SSBP (39% vs 22%,  $p < 0,001$ ) ja SDBP (29% vs 19%,  $p=0,023$ ) normaliseerus, oluliselt suurem. Selle uuringu avatud pikaajalises jätkufaasis lubati tiitrida ravimikombinatsiooni annust tasemeni enalapriil 20 mg/lerkanidipiini 10 mg, kui vererõhk püsis  $> 140/90$  mmHg: tiitrimist kasutati 133/221 patsiendil ja SDBP normaliseerus 1/3 neist juhtudest.

- Lercaril 20 mg/10 mg

Määrava tähtsusega III faasi topeltpimedas kliinilises lisauuringus, milles osales 327 patsienti, kellel ei olnud enalapriil 20 mg-le ravivastust tekkinud (määratletud kui SDBP 95...114 ja SSBP 140...189 mmHg), vähenes minimaalne SSBP (-9,8 vs -6,7 mmHg,  $p=0,013$ ) ja minimaalne SDBP (-9,2 vs -7,5 mmHg,  $p=0,015$ ) kombinatsiooni enalapriil 20 mg/lerkanidipiini 10 mg saavatel patsientidel oluliselt rohkem kui monoterapiat kasutamisel. Kombineeritud ravi ravivastuse määrad ei olnud oluliselt kõrgemad kui monoterapiat kasutamisel (53% vs 43%,  $p=0,076$  SDBP puhul ja 41% vs 33%  $p=0,116$  SSBP puhul) ja patsientide osakaal, kelle SDBP (48% vs 36%,  $p=0,055$ ) ning SSBP (33% vs 28%,  $p=0,325$ ) normaliseerus, ei olnud oluliselt suurem.

- Lercaril 20 mg/20 mg

Platseebo ja aktiivse võrdlusravimiga randomiseeritud topeltpimedas faktoriaalse ülesehitusega uuringus, kus osales 1039 mõõduka hüpertensiooniga patsienti [defineeritud kui töötingimustes SDBP 100...109 mmHg, SSBP  $< 180$  mmHg ja kodutingimustes diastoolne vererõhk (DBP)  $\geq 85$  mmHg] langes enalapriil 20 mg/lerkanidipiini 20 mg saanud patsientide töö- ja kodutingimustes mõõdetud SDBP ja SSBP platseeboga võrreldes oluliselt rohkem ( $p < 0,001$ ). Töötingimustes mõõdetud SDBP-s täheldati kombinatsiooniravi 20 mg/20 mg puhul olulist muutust (-15,2 mmHg,  $n=113$ ) võrrelduna enalapriili 20 mg (-11,3 mmHg,  $p=0,004$ ,  $n=113$ ) või lerkaniidipiini 20 mg (-13,0 mmHg,  $p=0,092$ ,  $n=113$ ) puhul eraldi. Samamoodi täheldati töötingimustes mõõdetud minimaalses SSBP-s kombinatsiooniravi 20 mg/20 mg puhul olulist muutust (-19,2 mmHg) võrrelduna lerkaniidipiini 20 mg (-13,0 mmHg,  $p=0,002$ ) või enalapriili 20 mg (-15,3 mmHg,  $p=0,055$ ) puhul eraldi. Kliiniliselt olulisi erinevusi täheldati ka kodutingimustes SBP-s ja DBP-s. Kombinatsiooniravi 20 mg/20 mg kasutamisel täheldati võrreldes platseebo ( $p < 0,001$ ) ja mõlema monoterapiaga ( $p < 0,01$ ) oluliselt kiiremaid SDBP (75%) ja SSBP (71%) ravivastuseid. Kombinatsiooniravi 20 mg/20 mg saanud patsientidel oli vererõhu normaliseerumise osakaal (42%) suurem kui platseebo puhul (22%).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Enalapriili ja lerkaniidipiini samaaegsel manustamisel ei ole farmakoloogilisi koostoimeid täheldatud.

### Enalapriili farmakokineetika

#### Imendumine

Suukaudne enalapriil imendub kiiresti ja enalapriili maksimaalsed seerumikontsentratsioonid saavutatakse ühe tunni jooksul. Uriiniga eritumise põhjal imendub enalapriili suukaudsest enalapriilmaleaadist ligikaudu 60%. Toidu sisaldumine seedetraktis ei mõjuta suukaudse enalapriili imendumist.

#### Jaotumine

Pärast imendumist hüdrolüüsitakse suukaudne enalapriil kiiresti ja ulatuslikult enalapriilaadiks, tugevaks angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriks. Enalapriilaadi seerumikontsentratsioonid on maksimaalsed ligikaudu 4 tunni möödumisel enalapriilmaleaadi suukaudsest manustamisest. Enalapriilaadi akumulatsiooni efektiivne poolväärtusaeg pärast enalapriili suukaudset korduva annuse

manustamist on 11 tundi. Normaalse neerufunktsiooniga isikutel saabus enalapriilaadi seerumi püsikontsentratsioon pärast neli päeva kestnud ravi. Terapeutilisel olulises kontsentratsioonide vahemikus ei ületa enalapriilaadi seondumine inimese plasmavalkudega 60%.

#### Biotransformatsioon

Muid tõendeid, peale enalapriilaadiks konverteerumise, enalapriili olulise metabolismi kohta ei ole.

#### Eritumine

Enalapriilaat eritub peamiselt neerude kaudu. Uriinis sisalduvad põhikomponendid on enalapriilaat, mis moodustab ligikaudu 40% annusest, ja enalapriil muutumatul kujul (ligikaudu 20%).

#### Neerukahjustus

Neerupuudulikkusega patsientidel suureneb enalapriili ja enalapriilaadi ekspositsioon. Kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiini kliirens 40...60 ml/min) oli enalapriilaadi püsikontsentratsiooni AUC pärast 5 mg manustamist üks kord ööpäevas ligikaudu kaks korda suurem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Raske neerukahjustuse korral (kreatiini kliirens  $\leq 30$  ml/min) suurenes AUC ligikaudu 8-kordselt. Selle neerupuudulikkuse taseme korral pikeneb enalapriilmaleaadi korduva annustamise järgselt enalapriilaadi efektiivne poolväärtusaeg ja püsikontsentratsiooni saabumine hilineb (vt lõik 4.2).

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

#### Imetamine

Pärast 20 mg ravimi ühekordset suukaudset manustamist viiele äsja sünnitanud naisele oli enalapriili suurim kontsentratsioon rinnapiimas keskmiselt 1,7  $\mu\text{g/l}$  (vahemik 0,54...5,9  $\mu\text{g/l}$ ). Selline kontsentratsioon saavutati 4...6 tundi pärast manustamist. Enalapriilaadi suurim kontsentratsioon oli keskmiselt 1,7  $\mu\text{g/l}$  (vahemik 1,2...2,3  $\mu\text{g/l}$ ); see saavutati erinevatel ajahetkedel 24 tunni jooksul. Tuginedes andmetele maksimaalse kontsentratsiooni kohta rinnapiimas, on hinnanguliselt suurim saadav ravimikogus ainult rinnapiimatoidul oleval lapsel ligikaudu 0,16% ema ravimiannusest, mis on arvestatud ema kehakaalu alusel. 11 kuu jooksul iga päev suu kaudu 10 mg enalapriili tarvitavad naistel olid suurimad enalapriili kontsentratsioonid rinnapiimas 2  $\mu\text{g/l}$  4 tundi pärast annuse manustamist ja suurimad enalapriilaadi kontsentratsioonid 0,75  $\mu\text{g/l}$  ligikaudu 9 tundi pärast manustamist. 24 tunni jooksul mõõdetud enalapriili ja enalapriilaadi koguanused rinnapiimas olid vastavalt 1,44  $\mu\text{g/l}$  ja 0,63  $\mu\text{g/l}$ . 4 tundi pärast 5 mg enalapriili ühekordset manustamist ühele emale ja 10 mg manustamist kahele emale oli enalapriilaadi kontsentratsioon rinnapiimas allpool määramistaset ( $< 0,2$   $\mu\text{g/l}$ ). Enalapriili sisaldust ei määratud.

#### Lerkanidipiini farmakokineetika

##### Imendumine

Lerkanidipiin imendub pärast suukaudset manustamist täielikult ja maksimaalsed tasemed vereplasmas saavutatakse ligikaudu 1,5...3 tunni pärast.

Lerkanidipiini kahel enantiomeeril on sarnane plasmatasemete profiil: aeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseni on sama ning (S)-enantiomeeri maksimaalne plasmakontsentratsioon ja AUC on keskmiselt 1,2 korda suuremad. Kahe enantiomeeri eliminatsiooni poolväärtusajad on sisuliselt samad. Kahe enantiomeeri vastastikust konverteerumist *in vivo* ei täheldata.

Suure esmase metabolismi tõttu on suukaudse lerkanidipiini absoluutne biosaadavus mitte tühja kõhu tingimustes ligikaudu 10%. Sellegipoolest moodustab biosaadavus tühja kõhuga tervetel vabatahtlikel sellest 1/3.

Lerkanidipiini suukaudne saadavus suureneb ligikaudu 4-kordselt selle manustamisel kuni 2 tunni jooksul pärast kõrge rasvasisaldusega toidukorda. Seega tuleb ravimit manustada enne söögikorda.

##### Jaotumine

Jaotumine plasmast kudedesse ja elunditesse toimub kiiresti ja ulatuslikult.

Lerkanidipiin seondub plasmavalkudega rohkem kui 98% ulatuses. Kuna raske neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel plasma valgutasemed vähenevad, võib ravimi vaba fraktsioon olla suurem.

#### Biotransformatsioon

Lerkanidipiini metaboliseerib ulatuslikult CYP3A4; uriinis ega roojas lähteainet ei sisaldu. See konverteerub valdavalt inaktiivseteks metaboliitideks ja ligikaudu 50% annusest eritub uriiniga.

*In vitro* katsed inimese maksa mikrosoomidega on näidanud, et lerkanidipiin inhibeerib veidi kaht ensüümi CYP3A4 ja CYP2D6 kontsentratsioonides, mis on vastavalt 160 ja 40 korda suuremad maksimaalsetest plasmatasemetest, mis saavutatakse pärast 20 mg annuse manustamist.

Lisaks sellele on koostoimeuuringud inimestega näidanud, et lerkanidipiin ei muuda CYP3A4 tüüpilise substraadi midasolaami ega CYP2D6 tüüpilise substraadi metoprololi tasemeid vereplasmas. Seega, raviannustes kasutamisel ei inhibeeri lerkanidipiin eeldatavalt CYP3A4 või CYP2D6 poolt metaboliseeritavate ravimite biotransformatsiooni.

#### Eritumine

Eliminatsioon toimub põhiliselt biotransformatsiooni kaudu.

Arvutuste kohaselt oli eliminatsiooni lõplik keskmine poolväärtusaeg 8...10 tundi ja suure seonduvuse tõttu lipiidide membraanidega püsib ravitoime 24 tundi. Pärast korduvat manustamist akumulatsiooni ei esinenud.

#### Lineaarsus/mittelineaarsus

Lerkanidipiini suukaudse manustamise tulemusena saavutatavad kontsentratsioonid vereplasmas ei ole annusega otseselt proportsionaalsed (mittelineaarne kineetika). Maksimaalsete plasmakontsentratsioonide suhe pärast 10, 20 või 40 mg manustamist oli 1:3:8 ja plasmakontsentratsioonide ja aja kõverate suhe 1:4:18, mis viitas esmase metabolismi progresseeruvale küllastumisele. Seega annuse suurenedes saadavus suureneb.

#### Erirühmad

Lerkanidipiini farmakokineetika eakatel ja kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni häirega või kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel on sarnane patsientide üldise populatsiooniga. Raske neerufunktsiooni kahjustusega või dialüüsisist sõltuvatel patsientidel oli ravimi kontsentratsioon suurem (ligikaudu 70%). Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel lerkanidipiini süsteemne bioaadavus tõenäoliselt suureneb, sest ravimi metaboliseerumine toimub üldjuhul maksas ja on ulatuslik.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### Enalapriili ja lerkanidipiini kombinatsioon

Enalapriili ja lerkanidipiini püsiva kombinatsiooni potentsiaalset toksilisust uuriti rottidel pärast suukaudset manustamist kuni 3 kuu jooksul ja kahes genotoksilisuse katses. Ravimite kombinatsioon ei muutnud kummagi üksikkomponendi toksikoloogilist profiili.

Kahe üksikkomponendi, enalapriili ja lerkanidipiini kohta on olemas järgmised andmed.

#### Enalapriil

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse tavauuringutest pärinevad mittekliinilised andmed ei ole näidanud ravimi kahjulikku toimet inimesele. Reproduktsoonitoksilisuse uuringud ei näidanud enalapriili toimet rottide viljakusele ega paljunemisega seotud käitumisele ega selle teratogeensust. Uuringus, milles emastele rottidele manustati annus enne paaritumist ja tiinuse ajal, suurenes imetamise ajal rotipoegade suremus. On tõestatud, et ühend läbib platsenta ja imendub piima. On näidatud, et angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite ravimirühma kuuluvad ained tekitavad kõrvaltoimeid loote arengu viimases

etapis, põhjustades loote surma ja väärarenguid, mis hõlmavad eelkõige koljut. Esinenud on ka lootetoksilisust, emakasisest kasvupeetust ja avatud arterioosjuha. Need arenguhäired arvatakse tulenevat osaliselt AKE-inhibiitorite otsesest toimest loote reniini-angiotensiini süsteemile ja osaliselt ema hüpotensioonist põhjustatud isheemiast ning loote ja platsenta vere-, hapniku- ja toitainetevarustuse halvenemisest.

### Lerkanidipiin

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse tavauuringutest pärinevad mittekliinilised andmed ei ole näidanud ravimi ohtlikkust inimesele.

Asjakohased toimed, mida täheldati pikaajalistes uuringutes rottide ja koertega, olid otseselt või kaudselt seotud Ca-antagonisti suurte annuste teadaoleva toimega, mis valdavalt kajastasid selle ülemäärast farmakodünaamilist toimet.

Ravi lerkanidipiiniga ei mõjutanud rottide viljakust ega üldist paljunemisega seotud käitumist, kuid suurtes annustes põhjustas implantatsioonieelseid ja -järgseid kaotusi ning loote arengu aeglustumist. Teratogeensust rottidel ja küülikutel ei ilmnenud, kuid teised dihüdropüridiinid on osutunud loomadele teratogeenseteks. Poegimise ajal suurtes annustes (12 mg/kg ööpäevas) manustatud lerkanidipiin põhjustas düstookiat.

Lerkanidipiini ja/või selle metaboliitide jaotumist tiinete loomade organismis ning imendumist piima ei ole uuritud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

*Sisu:*

Laktoosmonohüdraat

Mikrokristalliline tselluloos

Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)

Povidoon K30

Naatriumvesinikkarbonaat

Magneesiumstearaat

*Õhuke polümeerikate:*

Hüpromelloos 5 cP

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 6000

Kollane raudoksiid (E172)

Talk

Punane raudoksiid (E172)

### **6.2. Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

2 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

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

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Polüamiid-alumiinium-PVC/alumiiniumblistrid

Pakendi suurused: 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98 ja 100 tabletti.

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 Ltd.,  
Raheens East, Ringaskiddy, Co. Cork,  
Iirimaa

#### **8. MÜÜGILOA NUMBER**

849014

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27.06.2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.12.2018

#### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Juuli 2021