

17. juli 2019

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Enalaprilmaleat/Lercanidipinhydrochlorid "DOC", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

30675

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Enalaprilmaleat/Lercanidipinhydrochlorid "DOC"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg enalaprilmaleat svarende til 7,64 mg enalapril og 10 mg lercanidipin­hydrochlorid svarende til 9,44 lercanidipin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

En tablet indeholder 131,0 mg lactosemonohydrat og mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet.

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg enalaprilmaleat svarende til 15,29 mg enalapril og 10 mg lercanidipin­hydrochlorid svarende til 9,44 lercanidipin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

En filmovertrukket tablet indeholder 123,4 mg lactosemonohydrat og mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Enalaprilmaleat/Lercanidipinhydrochlorid "DOC"10/10 mg filmovertrukne tabletter er hvide, ovale, bikonvekse, 9,5×7,5 mm i diameter.

Enalaprilmaleat/Lercanidipinhydrochlorid "DOC"20/10 mg filmovertrukne tabletter er gule, runde, bikonvekse, 9 mm i diameter.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

10/10 mg

Behandling af essentiel hypertension hos patienter, hvis blodtryk ikke i tilstrækkelig grad kan reguleres alene ved hjælp af 10 mg lercanidipin.

Den faste kombination Enalaprilmaleat/Lercanidipinhydrochlorid "DOC" 10/10 mg, må ikke anvendes som første behandling af hypertension.

20/10 mg

Behandling af essentiel hypertension hos patienter, hvis blodtryk ikke i tilstrækkelig grad kan reguleres alene ved hjælp af 20 mg enalapril.

Den faste kombination Enalaprilmaleat/Lercanidipinhydrochlorid "DOC" 20/10 mg, må ikke anvendes som første behandling af hypertension.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

10/10 mg

Patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilstrækkeligt ved behandling udelukkende med 10 mg lercanidipin, skal enten have dosis titreret op til 20 mg lercanidipin monoterapi eller skifte til fast kombination Enalaprilmaleat/Lercanidipinhydrochlorid "DOC" 10/10 mg.

20/10 mg

Patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilstrækkeligt ved behandling udelukkende med 20 mg enalapril, skal enten have dosis titreret op til den højere dosis af enalapril monoterapi eller skifte til Enalaprilmaleat/Lercanidipinhydrochlorid "DOC" 20/10 mg.

Det anbefales at foretage individuel dosistitrering med komponenterne. Hvis det er klinisk relevant, kan et direkte skift fra monoterapi til den faste kombination overvejes.

**Dosering**

Den anbefalede dosis er en tablet en gang om dagen mindst 15 minutter før et måltid.

Dette produkt må ikke gives sammen med grapefrugtjuice (se pkt. 4.3 og 4.5).

Ældre patienter

Dosis afhænger af patientens nyrefunktion (se "Anvendelse ved nedsat nyrefunktion").

Anvendelse ved nedsat nyrefunktion

Enalaprilmaleat/Lercanidipinhydrochlorid "DOC" er kontraindiceret til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 30 ml/min) eller til patienter, der gennemgår hæmodialyse (se pkt. 4.3 og 4.4). Der skal udvises særlig forsigtighed, når behandlingen påbegyndes til patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion.

Anvendelse ved nedsat leverfunktion

Enalaprilmaleat/Lercanidipinhydrochlorid "DOC" er kontraindiceret ved svært nedsat leverfunktion. Der skal udvises særlig forsigtighed, når behandlingen påbegyndes til patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population

Der er ingen relevant brug af Enalaprilmaleat/Lercanidipinhydrochlorid "DOC" i den pædiatriske population ved indikationen hypertension.

**Administration**

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet:

* Behandlingen skal helst finde sted om morgenen mindst 15 minutter før morgenmaden.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Enalaprilmaleat/Lercanidipinhydrochlorid "DOC" må ikke tages ved

* Overfølsomhed over for ACE-hæmmere eller dihydropyridin kalciumantagonister.
* Angioødem i anamnesen på grund af tidligere behandling med en ACE-hæmmer.
* Arveligt eller idiopatisk angioødem.
* Graviditet i anden og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6).
* Udløbsobstruktion af venstre ventrikel inkl. aortastenose.
* Ubehandlet hjerteinsufficiens (CHF).
* Ustabil angina pectoris.
* I den første måned efter et myokardieinfarkt.
* Svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 30 ml/min) inklusive patienter, der er i hæmodialyse.
* Svært nedsat leverfunktion.
* Samtidig administration af:
  + stærke CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.5)
  + ciclosporin (se pkt. 4.5)
  + grapefrugtjuice (se pkt. 4.5)
* Samtidig brug af Enalaprilmaleat/Lercanidipinhydrochlorid "DOC" med aliskirin-indeholdende produkter er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m2) (se pkt. 4.5 og 5.1).
* Samtidig behandling med sacubitril/valsartan. Enalaprilmaleat/Lercanidipinhydrochlorid "DOC"-behandling må ikke initieres tidligere end 36 timer efter sidste dosis af sacubitril/valsartan (se pkt. 4.4 og 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Symptomatisk hypotension

Symptomatisk hypotension ses sjældent hos ukomplicerede, hypertensive patienter. Hos hypertensive patienter, der får enalapril, er symptomatisk hypotension mere sandsynlig, hvis patienten er volumendepleteret, f.eks. på grund af behandling med diuretika, diæt med saltrestriktioner, dialyse, diare eller opkastning (se pkt. 4.5). Hos patienter med hjertesvigt - med eller uden dertil hørende nedsat nyrefunktion - er der set symptomatisk hypotension. Det er mest sandsynligt hos de patienter, der har mere alvorlige tilfælde af hjertesvigt, som afspejler sig i anvendelse af større doser loop-diuretika, hyponatræmi eller funktionel nyresvækkelse. Hos disse patienter skal behandlingen påbegyndes under overvågning af en læge, og patienten skal følges nøje, når dosis af enalapril og/eller diuretika justeres. Tilsvarende overvejelser gælder for patienter med iskæmisk hjerte- eller cerebrovaskulær sygdom, hvor et usædvanligt stort fald i blodtryk kan resultere i et myokardieinfarkt eller cerebrovaskulært tilfælde.

Hvis der ses hypotension, skal patienten lægges i rygleje og - om nødvendigt - have en intravenøs infusion af normalt saltvand. Et forbigående hypotensivt respons er ikke en kontraindikation for yderligere doser, som normalt kan gives uden problemer, når blodtrykket er steget igen efter volumenekspansion.

Hos nogle patienter med nedsat hjertefunktion, som har normalt eller lavt blodtryk, kan der ses yderligere sænkning af blodtrykket med enalapril. Denne virkning er forventelig og er normalt ikke begrundelse nok for at standse behandlingen. Hvis hypotensionen bliver symptomatisk, kan det blive nødvendigt med en reduktion af dosis og/eller ophør med diuretika og/eller enalapril.

Dobbeltblokade af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er bevis på, at samtidigt brug af ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorblokkere eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt). Dobbeltblokade af RAAS ved kombineret brug af ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorblokkere eller aliskiren er derfor ikke anbefalet (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbeltblokerende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciellæge og under tæt monitorering af nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorblokkere bør ikke tages samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

Syg-sinus-syndrom

Der skal udvises særlig forsigtighed ved anvendelse af lercanidipin til patienter med syg- sinus-syndrom (som ikke har pacemaker).

Dysfunktion i venstre ventrikel og iskæmisk hjertesygdom

Selvom hæmodynamiske kontrollerede forsøg ikke viste svækkelse i ventrikelfunktionen, skal der udvises forsigtighed, når patienter med dysfunktion i venstre ventrikel behandles med kalciumantagonister. Det har været antydet, at patienter med iskæmisk hjertesygdom udviser forhøjet kardiovaskulær risiko undervejs i behandlingen med visse korttidsvirkende dihydropyridiner. Selvom lercanidipin er langtidsvirkende, skal der udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter.

I sjældne tilfælde kan visse dihydropyridiner forårsage prækordial smerte eller angina pectoris. I meget sjældne tilfælde kan patienter med forud eksisterende angina pectoris opleve øget frekvens, varighed eller sværhedsgrad af disse anfald. Der kan forekomme isolerede tilfælde af myokardieinfarkt (se pkt. 4.8).

Anvendelse ved nedsat nyrefunktion

Der skal udvises særlig forsigtighed, når behandlingen med enalapril påbegyndes til patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion. Rutinemæssig monitorering af serumkalium og kreatinin er en del af den normale behandling af disse patienter.

Der har været rapporter om nyresvigt i forbindelse med anvendelse af enalapril, især fra patienter med svært hjertesvigt eller bagvedliggende nyresygdom inkl. stenose af nyrearterie. Hvis diagnosen stilles omgående og behandles på passende vis, er nyresvigt ved enalaprilbehandling normalt reversibel.

Hos nogle patienter med hypertension uden forudgående nyresygdom kan kombinationen af enalapril og diuretika føre til en stigning i blodets urinstof og kreatinin. Dosisnedsættelse af enalapril og/eller ophør med diuretika kan blive nødvendigt. I disse tilfælde skal muligheden for en bagvedliggende stenose af nyrearterie overvejes (se pkt. 4.4).

Renovaskulær hypertension

Patienter med bilateral stenose i nyrearterier eller stenose i arterien til en enkelt fungerende nyre har en øget risiko for at udvikle hypotension eller nyresvigt under behandling med ACE-hæmmere. Tab af nyrefunktion kan forekomme med bare små forandringer i serumkreatinin. Til disse patienter skal behandlingen initieres under nøje medicinsk overvågning med lave doser og forsigtig titrering og monitorering af nyrefunktion.

Nyretransplantation

Der er ingen erfaring med anvendelse af lercanidipin eller enalapril hos patienter, som for nylig har gennemgået en nyretransplantation. Derfor anbefales behandling med Enalaprilmaleat/Lercanidipinhydrochlorid "DOC" ikke til disse patienter.

Leversvigt

Den antihypertensive virkning af lercanidipin kan forstærkes hos patienter med hepatisk dysfunktion.

I sjældne tilfælde er der set et syndrom ved behandling med ACE-hæmmere, der begynder med kolestatisk gulsot eller hepatitis og udvikler sig til fulminant levernekrose, nogle gange med fatal udgang. Mekanismen bag dette syndrom er usikker. Patienter, der udvikler gulsot eller en tydelig stigning i leverenzymer ved ACE-hæmmere, skal holde op med at tage ACE-hæmmere og skal gives passende opfølgende behandling.

Neutropeni/agranulocytose

Der er rapporteret om neutropeni/agranulocytose, trombocytopeni og anæmi hos patienter, der tager ACE-hæmmere. Neutropeni er sjældent hos patienter med normal nyrefunktion og uden særlige risikofaktorer. Enalapril bør gives med meget stor forsigtighed til patienter med kollagen vaskulær sygdom, til patienter i behandling med immunosuppressiva, allopurinol, procainamid, eller hvis der er flere af disse risikofaktorer til stede, især ved forud eksisterende nedsat nyrefunktion. Der er set svære infektioner hos nogle af disse patienter, som i nogle få tilfælde ikke reagerede på intensiv antibiotikabehandling. Hvis enalapril gives til sådanne patienter, tilrådes regelmæssig monitorering af leukocytter, og patienterne skal instrueres i at give besked om alle tegn på infektion til deres læge.

Hypersensitivitet/angioødem

Der er rapporteret om angioneurotiske ødemer med involvering af ansigt, ekstremiteter, læber, tunge, glottis og/eller larynks hos patienter, der er blevet behandlet med ACE-hæmmere inkl. enalapril. Det kan forekomme på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen. I sådanne tilfælde skal enalapril seponeres omgående. Patienten skal monitoreres omhyggeligt for at sikre, at symptomerne er helt forsvundet, før han/hun udskrives. Selv i de tilfælde, hvor hævelserne kun involverer tungen, uden åndedrætsbesvær, kan det være nødvendigt med forlænget observation, idet behandling med antihistaminer og kortikosteroider ikke altid er tilstrækkelig

Der er rapporteret dødsfald i meget sjældne tilfælde på grund af angioødem forbundet med laryngealt ødem eller tungeødem. Når tunge, glottis eller larynks er involveret, er det sandsynligt, at patienterne vil opleve luftvejsobstruktion, særligt hvis de tidligere er blevet opereret i luftvejene.

Når tunge, glottis eller larynks er påvirket og med en vis sandsynlighed kan forårsage luftvejsobstruktion, skal relevant behandling igangsættes med det samme, som kan inkludere subkutan indgift af adrenalin opløsning 1:1000 (0,3 ml til 0,5 ml) og/eller forholdsregler, der sikrer frie luftveje.

Der er rapporteret om højere forekomsten af angioødemer ved ACE-hæmmere hos sorte patienter end hos ikke-sorte.

Patienter med angioødemer i anamnesen, som ikke var udløst af en ACE-hæmmer, kan have en højere risiko for at udvikle angioødemer, hvis de får en ACE-hæmmer (se også pkt. 4.3).

Samtidig brug af ACE-hæmmere med sacubitril/valsartan er kontraindiceret grundet den øgede risiko for angioødem. Behandling med sacubitril/valsartan må ikke initieres tidligere end 36 timer efter sidste dosis af Enalaprilmaleat/Lercanidipinhydrochlorid "DOC". Behandling med Enalaprilmaleat/Lercanidipinhydrochlorid "DOC" må ikke initieres tidligere end 36 timer efter sidste dosis af sacubitril/valsartan (se pkt. 4.3 og 4.5).

Samtidig brug af ACE-hæmmere med racecadotril, mTOR-hæmmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin kan føre til en øget risiko for angioødem (f.eks. hævelse af luftveje eller tunge, med eller uden nedsat respiratorisk funktion) (se pkt. 4.5). Der skal udvises forsigtighed ved start af behandling med racecadotril, mTOR-hæmmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin hos en patient, der i forvejen behandles med en ACE-hæmmer.

Anafylaktoide reaktioner ved desensibilisering mod insektgift

Livstruende anafylaktiske reaktioner er set i sjældne tilfælde ved desensibiliserings­behandling mod insektgift og samtidig anvendelse af en ACE-hæmmer. Disse reaktioner kan undgås ved midlertidigt at seponere ACE-hæmmeren før hver desensibilisering.

Anafylaktoide reaktioner ved LDL-afarese

Livstruende anafylaktoide reaktioner er set i sjældne tilfælde ved en LDL-afarese (low density lipoprotein) med dextransulfat og samtidig anvendelse af en ACE-hæmmer. Disse reaktioner kan undgås ved midlertidigt at seponere ACE-hæmmeren før hver afarese.

Hypoglykæmi

Der skal ske en tæt monitorering af blodsukkeret i den første måned med behandling med ACE-hæmmer hos diabetikere, der behandles med peroralt antidiabetikum eller insulin (se pkt. 4.5).

Hoste

Der er rapporteret om hoste i forbindelse med anvendelse af ACE-hæmmere. Hosten er typisk uproduktiv, vedvarende og stilner af, når behandlingen seponeres. Hoste på grund af ACE-hæmmere skal også overvejes som differentialdiagnose til hoste.

Operation/anæstesi

Hos patienter, der skal igennem en større operation eller anæstesi med midler, der nedsætter blodtrykket, hæmmer enalapril dannelsen af angiotensin II, som ellers ville forekomme på grund af kompenserende sekretion af renin. Hvis hypotension forekommer som et resultat af denne mekanisme, kan den korrigeres vha. volumenekspansion.

Serum kalium

ACE-hæmmere kan forårsage hyperkaliæmi fordi de hæmmer frigivelsen af aldosteron.

Virkningen er normalt ikke signifikant hos patienter med normal nyrefunktion. Dog kan hyperkaliæmi opstå hos patienter med nedsat nyrefunktion og/eller hos patienter, der tager kaliumtilskud (inklusiv salterstatninger), kaliumbesparende diuretika, trimethoprim eller cotrimoxazol (også kendt som trimethoprim/sulfamethoxazol) og især aldosteron antagonister eller angiotension-recepterblokkere. Kaliumbesparende diuretika og angiotensin-recepterblokkere skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der behandles med ACE-hæmmere, og serum kalium og nyrefunktion bør monitoreres (se pkt. 4.5).

Lithium

Kombinationen af lithium og enalapril anbefales generelt ikke (se pkt. 4.5).

CYP3A4-fremmere

CYP3A4-fremmere som f.eks. krampestillende midler (f.eks. phenytoin, carbamazepin) og rifampicin kan nedsætte serumniveauet af lercanidipin, så virkningen af lægemidlet kan være lavere end forventet (se pkt. 4.5).

Etniske forskelle

Som for andre ACE-hæmmere er enalapril tilsyneladende mindre effektivt til sænkning af blodtryk hos sorte end hos ikke-sorte, muligvis fordi plasmaniveauet for renin ofte er lavere hos sorte med hypertension.

Graviditet

Enalaprilmaleat/Lercanidipinhydrochlorid "DOC" anbefales ikke under graviditet.

Behandling med ACE-hæmmere, som enalapril, bør ikke påbegyndes under graviditet. Ved planlægning af graviditet bør patienten overgå til alternativ antihypertensiv behandling med en kendt sikkerhedsprofil vedrørende brug under graviditet, med mindre fortsat behandling med ACE-hæmmere vurderes at være nødvendig. Ved påvist graviditet bør behandling med ACE-hæmmere seponeres omgående og alternativ antihypertensiv behandling eventuelt indledes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Det anbefales heller ikke at give lercanidipin under graviditeten eller til kvinder, der planlægger at blive gravide (se pkt. 4.6).

Amning

Enalaprilmaleat/Lercanidipinhydrochlorid "DOC" anbefales ikke til brug under amning (se pkt. 4.6).

Pædiatrisk population

Sikkerheden og effekten ved denne kombination er ikke påvist i børn.

Alkohol

Alkohol bør undgås, da det kan forstærke virkningen af vasodilaterende antihypertensiva (se pkt. 4.5).

Lactose

Patienter med sjælden, arvelig disponering for galaktoseintolerans, total lactasemangel eller glukose-galaktose-malabsorption bør ikke tage Enalaprilmaleat/Lercanidipin­hydrochlorid "DOC".

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Den antihypertensive virkning af Enalaprilmaleat/Lercanidipinhydrochlorid "DOC" kan blive forstærket af andre blodtrykssænkende lægemidler som f.eks. diuretika, betablokkere, alfablokkere og andre stoffer.

Desuden er følgende interaktioner set med en eller flere dele af det kombinerede produkt.

**Enalaprilmaleat**

Dobbeltblokade af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kliniske forsøg har vist, at dobbeltblokade af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) gennem kombineret brug af ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorblokkere eller aliskiren, er forbundet med en højere frekvens af bivirkninger, såsom hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (herunder akut nyresvigt) i forhold til anvendelse af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger

Selvom serum kalium normalt forbliver inden for normalområdet, kan hyperkaliæmi opstå hos nogle patienter behandlet med Enalaprilmaleat/Lercanidipinhydrochlorid "DOC". Kaliumbesparende diuretika (f.eks. spironolacton, triamteren eller amilorid), kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger kan føre til signifikante stigninger i serum kalium. Der skal også udvises forsigtighed, når Enalaprilmaleat/Lercanidipinhydrochlorid "DOC" bliver administreret samtidig med andre midler, der øger serum kalium, såsom trimethoprim og cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), da trimethoprim er kendt for at virke som et kaliumbesparende diuretikum, som amilorid. Derfor er kombinationen af Enalaprilmaleat/Lercanidipinhydrochlorid "DOC" med de ovennævnte lægemidler ikke anbefalet. Hvis samtidig brug er indiceret, skal de anvendes med forsigtighed og med hyppig monitorering af serum kalium.

Ciclosporin

Hyperkaliæmi kan forekomme under samtidig brug af ACE-hæmmere og ciclosporin.

Monitorering af serum kalium anbefales.

Heparin

Hyperkaliæmi kan forekomme under samtidig brug af ACE-hæmmere og heparin.

Monitorering af serum kalium anbefales.

Diuretika (thiazid- eller loopdiuretika)

Forudgående behandling med høje doser diuretika kan medføre volumendepletering og risiko for hypotension, når behandlingen med enalapril påbegyndes (se pkt. 4.4). Den hypotensive effekt kan reduceres ved seponering af diuretika eller ved at øge volumen- eller saltindtagelsen eller ved at indlede behandling med en lav dosis enalapril.

Andre antihypertensiva

Samtidig anvendelse med andre antihypertensiva kan øge den hypotensive virkning af enalapril. Samtidig anvendelse af nitroglycerin og andre nitrater eller andre vasodilatorer kan yderligere nedsætte blodtrykket.

Litium

Der er rapporteret om reversible stigninger i serum-litiumkoncentrationer og toksicitet ved samtidig behandling med litium og ACE-hæmmere. Samtidig anvendelse af thiazid-diuretika kan øge lithiumniveauerne og derved øge risikoen for litiumtoksicitet med ACE-hæmmere. Anvendelse af enalapril med litium anbefales derfor ikke, men hvis kombinationen er nødvendig, skal serumlitiumniveauerne monitoreres omhyggeligt (se pkt. 4.4).

Tricykliske antidepressiva/Antipsykotika/Anæstetika/Narkotika

Samtidig anvendelse af visse anæstetika, tricykliske antidepressiva og antipsykotika med ACE-hæmmere kan medføre yderligere sænkning af blodtrykket (se pkt. 4.4).

Non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) inklusive selektive cyklooxigenase-2 (COX-2) hæmmere

NSAID'er herunder selektive COX-2-hæmmere kan reducere den diuretiske effekt af diuretika og andre antihypertensive lægemidler. Derfor kan den antihypertensive virkning af angiotensin II-receptorblokkere eller ACE-hæmmere reduceres af NSAID herunder selektive COX-2-hæmmere.

Samtidig administration af NSAID’er (herunder COX-2-hæmmere) og angiotensin II-receptorhæmmere eller ACE-hæmmer udøver en additiv effekt på øgningen af serumkaliumniveauet og kan medføre en forringelse af nyrefunktionen. Disse effekter er normalt reversible. I sjældne tilfælde kan der forekomme akut nyresvigt, særligt hos patienter med kompromitteret nyrefunktion (f.eks. ældre eller patienter som er volumendepleterede, herunder patienter i behandling med diuretika). Kombinationen bør anvendes med forsigtighed især hos patienter med kompromitteret nyrefunktion. Patienterne bør hydreres hensigtsmæssigt, og det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen efter initiering af samtidig behandling samt regelmæssigt herefter.

Guld

Nitritoide reaktioner (symptomerne omfatter rødmen i ansigtet, kvalme, opkastning og hypotension) er rapporteret i sjældne tilfælde hos patienter i behandling med injiceret guld (natriumaurotiomalat) og samtidige ACE-hæmmere inkl. enalapril.

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan nedsætte den antihypertensive virkning af ACE-hæmmere.

Antidiabetika

Epidemiologiske forsøg tyder på, at samtidig indgift af ACE-hæmmere og antidiabetika (insulin, orale antidiabetika) kan forårsage en øget blodsukkersænkende virkning med risiko for hypoglykæmi. Disse tilfælde forekommer sandsynligvis oftere i de første uger af den kombinerede behandling og hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 4.8).

Alkohol

Alkohol øger den hypotensive virkning af ACE-hæmmere.

Acetylsalicylsyre, antitrombotiske midler og β-blokkere

Enalapril kan uden sikkerhedsmæssige problemer gives samtidig med acetylsalicylsyre (i kardiovaskulære doser), thrombolytika og β-blokkere.

Lægemidler, der øger risikoen for angioødem

Samtidig brug af ACE-hæmmere med sacubitril/valsartan er kontraindiceret, da dette øger

risikoen for angioødem (se pkt. 4.3 og 4.4).

Samtidig brug af ACE-hæmmere med racecadotril, mTOR-hæmmere (f.eks. sirolimus,

everolimus, temsirolimus) og vildagliptin kan føre til en øget risiko for angioødem (se pkt. 4.4).

**Lercanidipin**

CYP3A4-hæmmere

Da lercanidipin metaboliseres vha. enzymet CYP3A4 kan samtidigt indgivne hæmmere og fremmere af CYP3A4 påvirke metaboliseringen og udskillelsen af lercanidipin.

Kombinationen af lercanidipin og stærke hæmmere af CYP3A4 (f.eks. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, erythromycin, troleandomycin) er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Et interaktionsforsøg med ketoconazol, en stærk hæmmer af CYP3A4, viste en tydelig stigning i plasmaniveau for lercanidipin (en 15 gange stigning i areal under kurven lægemiddelkoncentration/tid, AUC og en 8 gange stigning i Cmax af eutomer S-lercanidipin).

Ciclosporin

Ciclosporin og lercanidipin må ikke gives sammen (se pkt. 4.3).

Der er observeret øgede plasmakoncentrationer af begge lægemidler efter samtidig indgift. Et forsøg med raske, unge frivillige viste ingen ændringer i plasmaniveauerne af lercanidipin, når ciclosporin blev indtaget 3 timer efter indtagelse af lercanidipin, men AUC af ciclosporin steg med 27 %. Samtidig indgift af lercanidipin og ciclosporin forårsagede en 3 gange stigning i plasmaniveauerne af lercanidipin og en 21 % stigning i AUC for ciclosporin.

Grapefrugtjuice

Lercanidipin må ikke tages sammen med grapefrugtjuice (se pkt. 4.3).

Som for andre dihydropyridiner kan metabolismen for lercanidipin hæmmes ved indtagelse af grapefrugtjuice, hvilket resulterer i en stigning i den systemiske tilgængelighed af lercanidipin og øget hypotensiv virkning.

Alkohol

Alkohol bør undgås, da det kan forstærke virkningen af vasodilaterende antihypertensiva (se pkt. 4.4).

Substrater af CYP3A4

Forsigtighed er nødvendigt, hvis der ordineres lercanidipin sammen med andre substrater af CYP3A4 som f.eks. terfenadin, astemizol, klasse III-antiarytmika, f.eks. amiodaron, quinidin.

CYP3A4-fremmere

Samtidig anvendelse af lercanidipin og CYP3A4-fremmere såsom krampestillende midler (f.eks. phenytoin, carbamazepin) og rifampicin skal ske med forsigtighed, fordi den antihypertensive virkning af lercanidipin kan blive nedsat. Blodtrykket skal derfor måles tiere end normalt.

Digoxin

Samtidig indgift af 20 mg lercanidipin til patienter, der kronisk behandles med β-metyldigoxin, viste ingen tegn på farmakokinetisk interaktion. Raske frivillige behandlet med digoxin efter indgift af 20 mg lercanidipin viste en gennemsnitlig stigning i digoxin Cmax på 33 %, hvorimod hverken AUC eller den reneale clearance blev ændret signifikant. Patienter, der samtidig får digoxin, bør monitoreres tæt for kliniske tegn på digoxin-toksicitet.

Midazolam

Hos ældre frivillige forøgede den samtidige indgift af 20 mg midazolam peroralt absorptionen af lercanidipin (med ca. 40 %) og formindskede dets absorptionshastighed (tmax blev forsinket fra 1,75 til 3 timer). Der sås ingen ændringer i midazolam-koncentrationer.

Metoprolol

Når lercanidipin blev givet samtidig med metoprolol - en betablokker, som overvejende udskilles via leveren - var biotilgængeligheden af metoprolol uændret, hvorimod biotilgængeligheden af lercanidipin blev nedsat med 50 %. Denne virkning kan skyldes den nedsatte blodgennemstrømning af leveren forårsaget af betablokkere og kan derfor også forekomme med andre præparater af denne type. Ikke desto mindre kan lercanidipin anvendes sikkert samtidig med blokkere af beta-adrenerge receptorer.

Cimetidin

Samtidig indgift af 800 mg cimetidin daglig forårsager ikke signifikante ændringer i plasmaniveauerne af lercanidipin, men der skal udvises forsigtighed ved højere doser, da biotilgængeligheden for lercanidipin - og derfor dens hypotensive virkning - kan blive øget.

Fluoxetin

Et interaktionsforsøg med fluoxetin (en hæmmer af CYP2D6 og CYP3A4) er gennemført med raske frivillige i alderen 65 år +/-7 år (middel +/-standardafvigelse) viste ingen klinisk relevant ændring af farmakokinetikken for lercanidipin.

Simvastatin

Når en dosis på 20 mg lercanidipin gentagne gange blev givet sammen med 40 mg simvastatin, ændredes AUC for lercanidipin ikke signifikant, hvorimod AUC for simvastatin øgedes med 56 % og dets vigtigste aktive metabolit, beta-hydroxysyre med 28 %. Det er usandsynligt, at sådanne ændringer er af klinisk relevans. Der forventes ingen interaktion, hvis lercanidipin gives om morgenen og simvastatin om aftenen som angivet for sådan et lægemiddel.

Warfarin

Samtidig indgift af 20 mg lercanidipin til fastende, raske frivillige ændrede ikke farmakokinetikken af warfarin.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

Reversible biokemiske ændringer i hovedet af spermatozoer, som kan hæmme befrugtning, er rapporteret hos nogle patienter, der blev behandlet med kanalblokkere. I tilfælde, hvor det ikke lykkes med gentagen in-vitro-befrugtning, og hvor en anden forklaring ikke findes, skal muligheden for kalciumkanalblokkere som årsag overvejes.

Graviditet

*Enalapril*

|  |
| --- |
| ACE hæmmere (enalapril) anbefales ikke under graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Brug af ACE hæmmere er kontraindiceret under graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4). |

Epidemiologiske undersøgelser af risikoen for teratogenitet ved behandling med ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er inkonklusive, men en lille forøget risiko kan ikke udelukkes. Ved planlægning af graviditet bør patienten overgå til alternativ antihypertensiv behandling med en kendt sikkerhedsprofil vedrørende brug under graviditet, med mindre fortsat behandling med ACE-hæmmere vurderes at være nødvendig. Ved påvist graviditet bør behandling med ACE-hæmmere seponeres omgående, og alternativ antihypertensiv behandling eventuelt indledes.

Det er kendt, at eksponering for ACE-hæmmere i graviditetens andet og tredje trimester forårsager human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, forsinket ossifikation af kraniet) og neonatal toksicitet (nyreinsufficiens, hypotension, hyperkaliæmi) (se også pkt. 5.3). Der er set maternel oligohydramnion, der formodentlig afspejler nedsat føtal nyrefunktion, og som kan resultere i kontraktur af lemmer, kraniofaciale misdannelser og hypoplastisk lungeudvikling. Ved eksponering for ACE-hæmmere i andet eller tredje trimester anbefales ultralydsscanning af fosterets nyrefunktion og kranium. Børn, hvis mødre har taget ACE-hæmmere, bør observeres nøje for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Lercanidipin*

Dyreforsøg med lercanidipin har ikke vist teratogene virkninger, men de er set ved andre dihydropyridin-stoffer.

Ingen kliniske data fra relevante graviditeter fås for lercanidipin, og derfor kan dets anvendelse ikke anbefales under graviditet eller til kvinder, der planlægger at blive gravide med mindre effektiv prævention anvendes.

*Enalapril og lercanidipin i kombination*

Der er ingen eller begrænset mængde data vedrørende brug af enalapril maleat/lercanidipin hydroclorid til gravide kvinder. Dyrestudier er utilstrækkelige med hensyn til den reproduktive toksicitet (se pkt. 5.3).

Enalaprilmaleat/Lercanidipinhydrochlorid "DOC" skal ikke anvendes i det andet og tredje trimester af graviditeten. Det er ikke anbefalet i det første trimester af graviditeten og til kvinder i den fødedygtige alder med mindre prævention anvendes.

Amning

*Enalapril*

Begrænsede pharmakokinetiske data viser lave koncentrationer i modermælken (se pkt. 5.2). Selvom koncentrationerne ser ud til at være klinisk irrelevant anbefales brug af Enalaprilmaleat/Lercanidipinhydrochlorid "DOC" til ammende ikke i ammeperioden hos for tidligt fødte spædbørn og i de første uger efter fødsel på grund af den hypotetiske risiko for kardiovaskulær og renal effekt og på grund af, at der ikke er nok klinisk erfaring. Hos ammende med ældre spædbørn kan brug af Enalaprilmaleat/Lercanidipinhydrochlorid "DOC" til den ammende mor overvejes, hvis behandlingen er nødvendig for moderen og hvis spædbarnet observeres for eventuelle bivirkninger.

*Lercandidipin*

Udskillelse af lercanidipin i modermælk er ukendt

*Enalapril og lercanidipin i kombination*

Derfor anbefales brug af Enalaprilmaleat/Lercanidipinhydrochlorid "DOC" ikke i ammeperioden.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Enalaprilmaleat/Lercanidipinhydrochlorid "DOC" har mindre indflydelse på evnen til føre motorkøretøjer og betjene maskiner. Der skal dog udvises forsigtighed, fordi der kan forekomme svimmelhed, asteni, træthed og i sjældne tilfælde somnolens (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af enalapril/lercanidipin er blevet evalueret i fem dobbeltblinde kontrollerede kliniske undersøgelser og i to åbne lang tids forlængelsesfaser. I alt har 1141 patienter fået enalapril/lercanidipin i doser på 10/10 mg, 20/10 mg og 20/20 mg. De observerede bivirkninger ved kombinationsbehandling har været ens med de allerede observerede ved brug af det ene aktive stof eller det andet givet alene. De hyppigst rapporterede bivirkninger i løbet af behandlingen med enalapril/lercanidipin var hoste (4,03 %), svimmelhed (1,67 %) og hovedpine (1,67 %).

I nedenstående tabel er bivirkningerne, som er rapporteret i kliniske forsøg med enalapril/lercanidipin 10/10 mg, 20/10 mg og 20/20 mg og som har en rimelig årsagssammenhæng med enalapril/lercanidipin anført efter MedDRA-systemorganklasse og hyppighed: Meget almindelig (> 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Blod og lymfesystem** |  | Trombocytopeni | Nedsat hæmoglobin |
| **Immunsystemet** |  |  | Hypersensitivitet |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Hyperkaliæmi |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Angst |  |
| **Nervesystemet** | Svimmelhed, hovedpine | Postural svimmelhed |  |
| **Øre og labyrint** |  | Vertigo | Tinnitus |
| **Hjerte** |  | Takykardi, palpitationer |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Rødmen, hypotension | Kredsløbskollaps |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Hoste |  | Tør hals, oropharyngeal smerte |
| **Mave-tarm-kanalen** |  | Mavesmerter, forstoppelse, kvalme | Dyspepsi, læbeødem, tungelidelse, diarré, tør mund, gingivitis |
| **Lever og galdeveje** |  | Øget ALT, øget AST |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | Erythem | Angioødem, hævet ansigt, dermatitis, udslæt, urticaria |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Artralgi |  |
| **Sygdomme i nyrer og urinveje** |  | Pollakisuri | Nykturi, polyuri |
| **Det reproduktive system og mammae** |  |  | Erektil dysfunktion |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  | Asteni, træthed, varmefølelse, perifert ødem |  |

*Bivirkninger, som er forekommet hos kun én patient, er rapporteret under frekvensen sjælden.*

Yderligere oplysninger om de enkelte stoffer

Bivirkninger rapporteret med en af de enkelte komponenter (enalapril eller lercanidipin) kan være potentielle bivirkninger med Enalaprilmaleat/Lercanidipinhydrochlorid "DOC" også, selv om de ikke er observeret i kliniske forsøg eller i post-marketing perioden.

Enalapril alene

Blandt bivirkninger for enalapril er:

|  | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Blod og lymfesystem** |  |  | Anæmi (inkl. aplastisk og hæmolytisk) | Neutropeni, nedsat hæmoglobin, fald i hæmatokritværdi, trombocytopeni, agranulocytose, knoglemarvssvigt, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmune sygdomme |  |  |
| **Endokrine lidelser** |  |  |  |  |  | Uhen­sigts­mæssig produk­tion af antidiu­retisk hormon (SIADH) |
| **Metabolisme og ernæring** |  |  | Hypoglykæmi (se pkt. 4.4) |  |  |  |
| **Nervesyste­met og psykiske forstyrrelser** |  | Hovedpine, depression | Konfus tilstand, somnolens, søvnløshed, nervøsitet¸ paræstesi, vertigo | Unormale drømme, søvnforstyrrelser |  |  |
| **Øjne** | Sløret syn |  |  |  |  |  |
| **Øre og labyrint** |  |  | Tinnitus |  |  |  |
| **Hjerte og vaskulære sygdomme** | Svimmel­hed | Hypotension (inklusive ortostatisk hypoten­sion), synkope, brystsmer­ter, arytmi, angina pectoris, takykardi | Ortostatisk hypotension, palpitationer, myokardiein­farkt eller cerebrovasku­lær hændelse\* evt. sekundært til alt for lavt blodtryk hos højrisikopati­enter (se pkt. 4.4) | Raynaud's fænomen |  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Hoste | Dyspnø | Rhinorre, øm hals og hæshed, bronkospas­mer/astma | Lungeinfiltration, rhinitis, allergisk alveolitis/eosinofil penumoni |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Kvalme | Diare, abdominal­smerter, smagsforan­dringer | Ileus, pankreatitis, opkastning, dyspepsi, forstoppelse, anoreksi, ubehag i maven, mundtørhed, mavesår | Stomatitis/aftøs ulceration, glossitis | Intestina­le angio­ødemer |  |
| **Lever og galdeveje** |  |  |  | Leversvigt, hepatitis - enten hepatocellulær eller cholestatisk, hepatitis inkluderende nekrose, cholestase (inklusive gulsot) |  |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | Udslæt, overfølsom­hed/angio­neurotisk ødem, angioneuro­tisk ødem i ansigtet, ekstremite­ter, læber, tunge, glottis og/eller larynx er rapporteret (se pkt. 4.4) | Diaforese, pruritus, urticaria, alopeci | Erythema multiforme, Stevens-Johnson’s syndrom, eksfoliativ derma­titis, toksisk epider­mal nekrolyse, pemfigus, erytrodermi |  |  |
| **Nyrer og urinveje** |  |  | Nedsat nyrefunktion, nyresvigt, proteinuri | Oliguri |  |  |
| **Det reproduktive system og mammae** |  |  | Impotens | Gynækomasti |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administra-tionsstedet** | Asteni | Træthed | Muskelkram­per, rødmen, tinnitus, utilpashed, feber |  |  |  |
| **Undersøgel­ser** |  | Hyperkali­æmi, stigning i serumkrea­tinin | Forhøjet urinstof i blodet, hyponatriæmi | Forhøjet leverenzymer, forhøjet serumbilirubin |  |  |

\*insidensraten var sammenlignelig med de i placebogruppen og aktiv kontrolgrupper i de kliniske forsøg

Der er rapporteret om et symptomkompleks, som omfatter nogle eller alle følgende symptomer: Feber, serositis, vasculitis, myalgi/myositis, artralgi/artritis, positivt antinukleare antistoffer (ANA), forhøjet blodsænkning (ESR), eosinofili og leukocytose.

Der kan forekomme udslæt, lysfølsomhed eller andre dermatologiske manifestationer.

Lercanidipin alene

De bivirkninger, der er rapporteret hyppigst i kontrollerede, kliniske forsøg, er hovedpine, svimmelhed, perifere ødemer, takykardi, palpitationer og rødmen, som alle optrådte hos mindre end 1 % af patienterne.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** |
| **Immunsystemet** |  |  | Hypersensitivitet |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Somnolens |  |
| **Nervesystemet** | Hovedpine, svimmelhed |  |  |
| **Hjerte** | Takykardi, palpitationer | Angina pectoris |  |
| **Vaskulære sygdomme** | Rødmen |  | Synkope |
| **Mave-tarm-kanalen** |  | Kvalme, dyspepsi, diare, mavesmerter, opkastning |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | Udslæt |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Myalgi |  |
| **Nyrer og urinveje** |  | Polyuri |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Perifere ødemer | Asteni, træthed |  |

Der er rapporteret om følgende, meget sjældne (< 1/10.000), spontane bivirkninger efter markedsføringen: Gingival hypertrofi, reversible stigninger i serumtal for levertransaminaser, hypotension, vandladningshyppighed og brystsmerter.

Nogle dihydropyridiner kan i sjældne tilfælde føre til prækordielle lokaliserede smerter eller angina pectoris. I meget sjældne tilfælde kan patienter med forud eksisterende angina pectoris opleve øget frekvens, varighed eller sværhedsgrad af disse anfald. Der kan forekomme isolerede tilfælde af myokardieinfarkt.

Lercanidipin ser ikke ud til at have bivirkninger med indflydelse på blodsukker eller serumlipidniveauet.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

E-mail: dkma@dkma.dk

**4.9 Overdosering**

Nogle tilfælde af tilsigtet overdosering, som krævede hospitalsindlæggelse, var rapporteret post-marketing ved administration af enalapril/lercanidipin ved doser fra 100 op til 1000 mg hver. De rapporterede symptomer (reduceret systolisk blodtryk, bradykardi, rastløshed, somnolens og flankesmerter) kan også skyldes samtidig administration af andre stoffer i høje doser (f.eks. β-blokkere).

Symptomer på overdosering af enalapril og lercanidipin alene

De mest almindelige træk ved overdoser enalapril, der er rapporteret om indtil nu, er tydelig hypotension (opstår ca. 6 timer efter indtagelse af tabletterne), samtidig med blokering i renin-angiotensinsystemet samt stupor. Symptomer i forbindelse med overdosis af ACE-hæmmere kan omfatte kredsløbschok, elektrolytforstyrrelser, nyresvigt, hyperventilation, takykardi, palpitationer, bradykardi, svimmelhed, angst og hoste. Serum-enalaprilatniveauer på 100 og 200 gange større end normalt efter terapeutiske doser er rapporteret efter indtagelse af hhv. 300 mg og 440 mg enalapril.

Som med andre dihydropyridiner kan en overdosis af lercanidipin forventes at forårsage kraftig perifer vasodilatation med tydelig hypotension og refleks-takykardi.

Behandling af overdoseringstilfælde med enalapril og lercanidipin alene

Den anbefalede behandling af en overdosering med enalapril er intravenøs infusion med saltvand. Hvis der forekommer hypotension, skal patienterne placeres i chokposition. Hvis muligt kan det overvejes at behandle med antiotensin II-infusion og/eller intravenøs katecholaminer. Hvis tabletterne er indtaget for nylig, skal der tages forholdsregler for at udskille enalaprilmaleat (f.eks. opkastning, maveskylning, indgift af absorberende stof eller natriumsulfat). Enalaprilat kan fjernes fra kredsløbet vha. hæmodialyse (se pkt. 4.4). Pacemakerbehandling er indiceret ved behandlingsresistent bradykardi. Vitale tegn, serum-elektrolytter og kreatinin skal kontinuerligt monitoreres.

For lercanidipin, i tilfælde med svær hypotension, bradykardi og bevidstløshed kan kardiovaskulær støtte være nyttig med intravenøs atropin for at modvirke bradykardi. I lyset af lercanidipins forlængede farmakologiske virkning skal den kardiovaskulære status for patienter, som har taget en overdosis, monitoreres i mindst 24 timer. Der er ingen oplysninger om værdien af dialyse. Da lægemidlet er stærkt lipofilt, er det meget usandsynligt, at plasmaniveauerne vil indikere varigheden af risikofasen. Dialyse er muligvis ikke effektivt.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: C 09 BB 02. ACE-hæmmere og kalciumantagonister: Enalapril og lercanidipin.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Enalaprilmaleat/Lercanidipinhydrochlorid "DOC" er en fast kombination af en ACE-hæmmer (enalapril) og en kalciumantagonist (lercanidipin), to antihypertensive stoffer med komplementær virkningsmekanisme til kontrol af blodtrykket hos patienter med essentiel hypertension.

Enalapril

Enalaprilmaleat er maleatsaltet af enalapril, et derivat af to aminosyrer, L-alanin og L-prolin. Angiotensinkonverterende enzym (ACE) er en peptidyldipeptidase, som katalyserer konversionen af angiotensin I til vasopressormidlet angiotensin II. Efter absorption hydrolyseres enalapril til enalaprilat, som hæmmer ACE. Hæmning af ACE resulterer i nedsat plasma-angiotensin II, som fører til øget plasma-renin aktivitet (på grund af fjernelse af negativ feedback fra renin-release) og formindsket aldosteron-sekretion.

Da ACE er identisk med kininase II, kan enalapril også hæmme nedbrydningen af bradykinin, en stærk vasodepressorpeptid. Men denne mekanismes rolle i den terapeutiske virkning af enalapril kendes stadig ikke.

Selvom den mekanisme, hvormed enalapril nedsætter blodtrykket, primært kommer fra suppression af renin-angiotensin-aldosteron-systemet, er enalapril antihypertensivt, selv hos patienter med lave renin-tal.

Indgift af enalapril til hypertensive patienter nedsætter blodtrykket i både liggende og stående stilling uden signifikant stigning i puls.

Symptomatisk postural hypotension er sjælden. Hos nogle patienter kan det tage nogle få ugers behandling, før der er nået en optimal regulering af blodtrykket. Abrupt seponering af enalapril forbindes ikke med en hurtig blodtryksstigning.

Effektiv hæmning af ACE-aktiviteten ses normalt 2-4 timer efter peroral indgift af en enkelt dosis enalapril. Fremkomst af antihypertensiv virkning sås normalt efter 1 time med maksimal nedsættelse af blodtryk 4-6 timer efter indgift. Varigheden af virkningen er dosisafhængig, men med de anbefalede doser har den antihypertensive og hæmodynamiske virkning vist sig at vare ved i mindst 24 timer.

Hæmodynamiske forsøg med patienter med essentiel hypertension viste, at blodtryks­nedsættelsen hang sammen med et fald i perifer arteriemodstand og en øgning i hjertets output; der var ingen eller kun lille ændring i puls. Efter indgift af enalapril øgedes blodgennemstrømningen af nyrerne, hvorimod det glomerulære filtreringstal blev ved med at være uændret. Der var ingen tegn på natrium eller vandretention. Men hos patienter med et lavt glomerulært filtreringstal før behandlingen, øgedes dette tal normalt.

Fald i albuminuri og urinudskillelse af IgG og samlet protein sås efter indtagelse af enalapril i korttids kliniske forsøg hos patienter med og uden diabetes med nyresygdom.

To store randomiserede, kontrollerede studier ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) har undersøgt brugen af kombinationen af en ACE-hæmmer med en angiotensin-II-receptorblokker.

ONTARGET var et studie, der blev udført i patienter med tidligere kardiovaskulær- eller cerebrovaskulær sygdom eller type 2 diabetes mellitus ledsaget af bevis på end-organ skade. VA NEPHRON-D var et studie i patienter med type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viser ingen signifikant nyttig effekt på de renale og/eller kardiovaskulære resultater og mortalitet, idet en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyreskade og/eller hypotension var observeret sammenlignet med monoterapi. Disse resultater er også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptor blokkere på grund af de identiske farmakodynamiske egenskaber.

ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere skal derfor ikke anvendes samtidig til patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der var designet til at teste nytten af at tilføje alisikren til en standard behandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin-II-receptorblokker til patienter med type 2 diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt på grund af øget risiko for bivirkninger. Kardiovaskulær død og slagtilfælde var begge numerisk hyppigere i aliskiren gruppen end i placebogruppen og interessante bivirkninger og alvorlige bivirkninger (hypokaliæmi, hypotension og renal dysfunktion) var hyppigere rapporterede i aliskiren gruppen end i placebogruppen.

Lercanidipin

Lercanidipin er en kalciumantagonist af dihydropyridingruppen og hæmmer transmembran­­­influks af kalcium til hjerte- og glatte muskler. Mekanismen af den antihypertensive virkning er baseret på en direkte afslappende virkning på glatte, vaskulære muskler, der således mindsker den samlede perifere modstand. Til trods for dets korte farmakokinetiske plasmahalveringstid har lercanidipin en langvarig, antihypertensiv aktivitet på grund af den høje membrandelingskoefficient, og det har ingen negative inotropiske virkninger på grund af dets høje vaskulære selektivitet.

Da den vasodilatation, der kommer fra lercanidipin, sætter ind gradvis, er den akutte hypotension med refleks takykardi kun set sjældent hos hypertensive patienter.

Som for andre asymmetriske 1,4-dihydropyridiner skyldes den antihypertensive aktivitet af lercanidipin hovedsagelig dets (S)-enantiomer.

Enalapril/lercanidipin

*Enalaprilmaleat/Lercanidipinhydrochlorid "DOC" 10/10 mg*

I et pivotalt fase III dobbeltblindet, klinisk tilføjelsesforsøg gennemført med 342 ikke-respondenter på 10 mg lercanidipin (defineret som SDBP 95-114 og SSBP 140-198 mmHg), fik patienter på 10 mg enalapril/10 mg lercanidipin 5,4 mmHG større nedsættelse i lavpunkts-SSBP sammenlignet med dem, der var på monoterapi efter 12 uger dobbeltblindet behandling (-7,7 mod -2,3 mmHg, p<0,001). Også for lavpunkts-SDBP var der en 2,8 mmHg større nedsættelse for kombination sammenlignet med monoterapi (-7,1 mod -4,3 mmHg, p<0,001). Respondent-tallene var signifikant højere ved kombinations­behandling end ved monoterapi (41 % mod 24 %, p<0,001 for SSBP og 35 % mod 24 %, p=0,032 for SDBP). En signifikant større procentdel af patienter på kombinations­behandling oplevede normalisering af SSBP (39 % mod 22 %, p<0,001) og af SDBP (29 % mod 19 %, p=0,023) sammenlignet med patienter på monoterapi. I den længerevarende åbne mærkede follow-up fase var titrering til kombinationen enalapril 20 mg/lercanidipin 10 mg tilladt hvis blodtrykket forblev >140/90 mmHg: titrering skete hos 133/221 patienter og SDBP var normaliseret hos en tredje del af disse efter titrering.

*Enalaprilmaleat/Lercanidipinhydrochlorid "DOC" 20/10 mg*

I et pivotalt fase III dobbeltblindet, klinisk tilføjelsesforsøg gennemført med 327 ikke-respondenter på 20 mg enalapril (defineret som SDBP 95-114 og SSBP 140-198 mmHg), fik patienter på 20 mg enalapril/10 mg lercanidipin en signifikant større nedsættelse i lavpunkts-SSBP sammenlignet med dem, der var på monoterapi (-9,8 mod -6,7 mmHg, p=0,013) og i lavpunkts-SDBP (-9,2 mod -7,5 mmHg, p=0,015). Respondent-tallene var højere (ikke signifikant) ved kombinationsbehandling end ved monoterapi (53 % mod 43 %, p=0,076 for SDBP og 41 % mod 33 %, p=0,116 for SSBP) og en større procentdel (ikke signifikant) af patienter på kombinationsbehandling oplevede normalisering af SDBP (48 % mod 37 %, p=0,055) og af SSBP (33 % mod 28 %, p=0,325) sammenlignet med patienter på monoterapi.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Der er ikke set farmakokinetiske interaktioner ved samtidig indgift af enalapril og lercanidipin.

**Farmakokinetikken ved enalapril**

Absorption

Oralt enalapril absorberes hurtigt med peak serumkoncentrationer af enalapril i løbet af 1 time. Ud fra genfinding i urin er omfanget af absorption af enalapril fra oralt enalaprilmaleat ca. 60 %. Absorptionen af oralt enalapril påvirkes ikke af tilstedeværelsen af mad i mave/tarm-kanalen.

Fordeling

Efter absorption hydrolyseres oral enalapril hurtigt og omfattende til enalaprilat, en kraftig angiotensinkonverterende enzymhæmmer. Peak serumkoncentrationer af enalaprilat ses omkring 4 timer efter en peroral dosis enalaprilmaleat. Den effektive halveringstid for akkumulation af enalapril efter multiple doser af oral enalapril er 11 timer. Hos personer med normal renal funktion var steady-state serumkoncentrationer af enalapril nået efter 4 dages behandling.

I de koncentrationsintervaller, der er terapeutisk relevante, overstiger enalapril, der binder sig til humane plasmaproteiner, ikke 60 %.

Biotransformation

Ud over konversion til enalaprilat er der ingen tegn på signifikant metabolisme af enalapril.

Elimination

Udskillelse af enalaprilat sker primært over nyrerne. De vigtigste stoffer i urinen er enalaprilat, der udgør ca. 40 % af dosis, og uændret enalapril (ca. 20 %).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Eksponeringen af enalapril og enalaprilat øges hos patienter med utilstrækkelig nyrefunktion. Hos patienter med mild til moderat utilstrækkelig nyrefunktion (kreatinin-clearance 40-60 ml/min) var steady-state-AUC af enalaprilat ca. 2 gange større end hos patienter med normal nyrefunktion efter indgift af 5 mg én gang om dagen. Ved svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance ≤30 ml/min) var AUC steget ca. 8 gange. Den effektive halveringstid af enalaprilat efter flere doser enalaprilmaleat forlænges på dette niveau af nedsat nyrefunktion, og tiden indtil steady-state forsinkes (se pkt. 4.2).

Enalaprilat kan fjernes fra det almindelige kredsløb vha. hæmodialyse. Dialyse-clearance er 62 ml/min.

Amning

Efter en enkelt dosis på 20 mg var det gennemsnitlige maksimale niveau af enalapril i brystmælk 1,7 µg/L (rækkende fra 0,54 til 5,9 µg/L) 4 til 6 timer efter indgift hos 5 post partum kvinder. Det gennemsnitlige maksimale niveau af enalapril var 1,7 µg/L (rækkende fra 1,2 til 2,3 µg/L); det maksimale niveau opstod på forskellige tid over en 24-timers periode. Udfra data om det maksimale niveau af enalapril i brystmælk vil det estimerede maksimum indtag hos et spædbarn udelukkende ernæret ved modermælk være ca. 0,16% af moderens vægt-justerede dosis. En kvinde som oralt har taget enalapril 10 mg daglig i 11 måneder havde et maksimale niveau af enalapril i mælken på 2 µg/l 4 timer efter dosis og peak enalaprilat niveau på 0,75 µg/l ca. 9 timer efter dosis. Den totale mængde af enalapril og enalaprilat målt i modermælken over en 24 timers periode var respektivt 1,44 µg/l og 0,63 µg/l. Enalaprilat niveauet i moder mælken var ikke-detekterbar (< 0,2 µg(l) 4 timer efter en enkel dosis af enalapril 5 mg hos en moder og 10 mg hos to mødre; enalapril niveauet blev ikke bestemt.

**Farmakokinetikken for lercanidipin**

Absorption

Lercanidipin er fuldstændigt absorberet efter peroral indgift og peak plasmaniveauer nås efter ca. 1,5‑3 timer.

De to enantiomerer af lercanidipin viser en tilsvarende plasma-niveau-profil: tiden indtil peak plasmakoncentration er den samme og peak plasmakoncentration og AUC er i gennemsnit 1,2 gange højere for (S)-enantiomer. Udskillelseshalveringstiden for de to enantiomerer er i al væsentlighed den samme. Der ses ingen interkonversion hos de to enantiomerer in vivo.

På grund af den høje first-pass-metabolisme er den absolutte biotilgængelighed af oral lercanidipin i ikke-fastende tilstand ca. 10 %. Men biotilgængeligheden ved indtagelse hos raske frivillige i faste er nedsat til 1/3.

Oral tilgængelighed af lercanidipin stiger 4 gange, når det indtages op til 2 timer efter et måltid med højt fedtindhold. Lægemidlet skal derfor tages før et måltid.

Fordeling

Fordelingen fra plasma ind i vævene og organerne er hurtig og omfattende.

Graden af plasma-protein-binding for lercanidipin er mere end 98 %. Da plasmaprotein­tallene er nedsat hos patienter med svær dysfunktion i nyre eller lever, kan den frie fraktion af lægemidlet være højere.

Biotransformation

Lercanidipin metaboliseres i omfattende grad vha. CYP3A4; der findes intet udgangsstof i hverken urin eller fæces. Det konverteres hovedsagelig til inaktive metabolitter og ca. 50 % af dosis udskilles i urinen.

In vitro-eksperimenter med humane levermikrosomer har påvist, at lercanidipin viser let hæmning af de to enzymer CYP3A4 og CYP2D6 ved koncentrationer, der er 160 og 40 gange højere end peak plasma-tallet, som nås efter indgift af en dosis på 20 mg.

Desuden har interaktionsforsøg med mennesker vist, at lercanidipin ikke ændrer plasmaniveauet af midazolam, et typisk substrat af CYP3A4, eller af metoprolol, et typisk substrat af CYP2D6. Derfor forventes det ikke, at lercanidipin i terapeutiske doser hæmmer biotransformationen af lægemidler, som metaboliseres af CYP3A4 eller CYP2D6.

Elimination

Udskillelse finder hovedsagelig sted ved biotransformation.

En middel, terminal, udskillelseshalveringstid på 8-10 timer er beregnet, og på grund af den høje binding til lipidmembraner varer den terapeutiske aktivitet i 24 timer. Der sås ingen akkumulation efter gentagen indgift.

Linearitet/ikke-linearitet

Peroral indgift af lercanidipin resulterer i plasmaniveauer, som ikke er direkte proportionelt med dosis (ikke-lineær kinetik). Efter 10, 20 eller 40 mg var peak plasmakoncentrationer i forholdet 1:3:8 og arealet under plasma-koncentration/tid-kurven i forholdet 1:4:18, der tyder på en progressiv mætning af first-pass-metabolismen. Derfor stiger tilgængelighed med dosisforhøjelse.

Yderligere oplysninger til særlige befolkningsgrupper

Det har vist sig, at den farmakokinetiske adfærd af lercanidipin hos ældre patienter og hos patienter med mild til moderat nyre-dysfunktion eller mild til moderat nedsat leverfunktion svarer til det, der ses i den generelle patientpopulation. Patienter med svært nedsat nyrefunktion eller dialyseafhængige patienter viste højere koncentrationer af lægemidlet (ca. 70 %). Hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion er den systemiske biotilgængelighed af lercanidipin sandsynligvis øget, fordi lægemidlet normalt metaboliseres omfattende i leveren.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Enalapril-lercanidipin kombination

Mulig toksicitet af den faste kombination af enalapril og lercanidipin blev undersøgt hos rotter efter oral indgift op til 3 måneder og i to genotoksicitetstest. Kombinationen ændrede ikke den toksikologiske profil af de to individuelle stoffer.

Følgende data findes for de to individuelle komponenter, enalapril og lercanidipin.

Enalapril

Prækliniske data viser ikke nogen speciel risiko for mennesker ud fra konventionelle forsøg med sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet og karcinogent potentiale.

Reproduktive toksicitetsforsøg viser, at enalapril ikke har nogen virkning på fertilitet og reproduktivitet hos rotter, og det er ikke teratogent. I et forsøg, hvor hunrotter fik medicinen før parringen og til og med fødslen, sås en øget forekomst af dødsfald blandt afkommet i diegivningsperioden. Det har vist sig, at stoffet krydser placenta og udskilles i mælken. Angiotensinkonverterende enzymhæmmere som gruppe har vist sig at give bivirkninger på den sene del af fosterudviklingen, som resulterer i fosterdød og medfødte skader især på kraniet. Der er også rapporteret om fostertoksicitet, intrauterin vækstreduktion og åben ductus arteriosus. Disse anormaliteter i udviklingen anses for delvis at skyldes en direkte virkning af ACE-hæmmere på det føtale renin-angiotensin­system og delvis på grund af iskæmi fra hypotension hos moderen og fald i føtal/placental blodgennemstrømning og overførsel af ilt/næringsstoffer til fostret.

Lercanidipin

Prækliniske data viser ikke nogen speciel risiko for mennesker ud fra konventionelle forsøg med sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet, karcinogent potentiale og reproduktionstoksicitet.

De relevante virkninger, som er set i langtidsforsøg med rotter og hunde, havde en relation - direkte eller indirekte - til de kendte virkninger af høje doser kalciumantagonister, som hovedsagelig afspejler overdreven farmakodynamisk aktivitet.

Behandling med lercanidipin havde ingen virkning på fertilitet eller generel reproduktions­performance hos rotter, men ved høje doser før og efter implantation gav det tab og forsinkelser i fosterudvikling. Der var ingen tegn på teratogenicitet i rotter og kaniner, men det er konstateret, at andre dihydropyridiner er teratogene i dyr. Lercanidipin inducerede dystoki ved indgift i høje doser (12 mg/kg/døgn) under fødslen.

Fordelingen af lercanidipin og/eller dets metabolitter hos gravide dyr og udskillelsen heraf i brystmælk er ikke undersøgt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kerne

Mikrokrystallinsk cellulose

Lactosemonohydrat

Magnesiumstearat

Povidon K30

Natriumstivelsesglycolat type A

Natriumhydrogencarbonat

Filmovertræk

*10/10 mg*

Opadry II White 85F18422 indeholdende:

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioxid (E171)

Macrogol/PEG 3350

Talcum

*20/10 mg*

Opadry II Yellow 85F32645 indeholdende:

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioxid (E171)

Macrogol/PEG 3350

Talcum

Gul jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 ºC.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys og fugt.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Blisterpakning: Al/OPA/PVC/AL-folie.

Pakningsstørrelser: 28 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

DOC Generici Srl

Via Turati 40

20121 Milano

Italien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

10/10 mg: 59182

20/10 mg: 59183

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

24. august 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

17. juli 2019