

18. september 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Zanipress, filmovertrukne tabletter 20 mg/20 mg**

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

25546

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zanipress

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg enalaprilmaleat (svarende til 15,29 mg enalapril) og 20 mg lercanidipinhydrochlorid (svarende til 18,88 mg lercanidipin).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukket tablet indeholder 204 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Orange, runde, bikonvekse tabletter på 12 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af essentiel hypertension som substitutionsbehandling hos voksne patienter, hvis bloktryk kontrolleres tilstrækkeligt med enalapril 20 mg og lercanidipin 20 mg givet samtidigt som separate tabletter.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Den anbefalede dosis er én tablet en gang daglig mindst 15 minutter før et måltid.

*Ældre*

Dosen afhænger af patientens nyrefunktion (se ”Brug ved nyreinsufficiens”).

*Nedsat nyrefunktion*

Zanipress er kontraindiceret til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 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.

*Nedsat leverfunktion*

Zanipress er kontraindiceret ved svært nedsat leverfunktion. Der skal udvises særlig forsigtighed, når behandlingen påbegyndes tilpatienter med mild til moderat nedsat leverfunktion.

*Pædiatrisk population*

Det er ikke relevant at anvende Zanipress hos den pædiatriske population til 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.
* Dette lægemiddel må ikke administreres sammen med grapefrugtjuice (se pkt. 4.3 og 4.5).

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for ACE-hæmmere eller dihydropyridin calciumantagonister eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Angioødem forbundet med ACE-hæmmerbehandling i anamnesen.
* Arveligt eller idiopatisk angioødem.
* Graviditet i anden og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6).
* Obstruktion af venstre ventrikels udløbskanal.
* Ubehandlet kongestivt hjertesvigt.
* Ustabil angina pectoris eller nyligt (inden for 1 måned) myokardieinfarkt.
* Svært nedsat leverfunktion.
* Svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min.), inklusive patienter, der er i dialyse.
* Samtidig administration af:
* stærke CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.5).
* ciclosporin (se pkt. 4.5).
* grapefrugt eller grapefrugtjuice (se pkt. 4.5).
* Samtidig behandling med sacubitril/valsartan. Enalapril-behandling må ikke initieres tidligere end 36 timer efter sidste dosis af sacubitril/valsartan (se pkt. 4.4 og 4.5).

Samtidig brug af Zanipress og aliskiren-holdige lægemidler er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min./1,73m2) (se pkt. 4.5 og 5.1).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Symptomatisk hypotension

Symptomatisk hypotension ses sjældent hos patienter med ukompliceret hypertension. Hos hypertensive patienter, der får enalapril, er der større sandsynlighed for, at der opstår symptomatisk hypotension, hvis patienten har været volumendepleteret, f.eks. som følge af diuretisk behandling, saltrestriktiv diæt, dialyse, diarré eller opkastning (se pkt. 4.5). Hos patienter med hjertesvigt med eller uden tilhørende nyreinsufficiens, er der set symptomatisk hypotension. Der er større sandsynlighed for, at dette opstår hos patienter med hjertesvigt af mere alvorlige sværhedsgrader, hvilket afspejler sig i brug af høje doser loop-diuretika, hyponatriæmi eller nedsat nyrefunktion. Hos sådanne patienter skal behandlingen startes under lægelig overvågning, og patienten skal følges tæt, når dosen af enalapril og/eller diuretika justeres. Lignende overvejelser kan gøre sig gældende hos patienter med iskæmisk hjertesygdom eller cerebrovaskulær sygdom, hvor et udtalt fald i blodtrykket kan resultere i et myokardieinfarkt eller et slagtilfælde.

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

Hos nogle patienter med hjertesvigt, som har normalt eller lavt blodtryk, kan der ses yderligere sænkning af det systemiske blodtryk med enalapril. Denne virkning er forventelig og kræver som regel ikke seponering af behandlingen. Hvis hypotensionen bliver symptomatisk, kan det være nødvendigt at reducere dosis og/eller at seponere diuretikummet og/eller enalapril.

Syg sinus-syndrom

Lercanidipin bør administreres med forsigtighed til patienter med syg sinus-syndrom (som ikke har pacemaker).

Dysfunktion af venstre ventrikel

Selvom hæmodynamisk kontrollerede studier ikke viste svækkelse i ventrikelfunktionen, skal der udvises forsigtighed hos patienter med dysfunktion af venstre ventrikel.

Iskæmisk hjertesygdom

Det har været antydet, at visse korttidsvirkende dihydropyridiner kan være forbundet med en forøget kardiovaskulær risiko hos patienter med iskæmisk hjertesygdom. Selvom lercanidipin er langtidsvirkende, skal der udvises forsigtighed hos sådanne patienter.

Visse dihydropyridiner kan i sjældne tilfælde medføre prækordiale smerter eller angina pectoris. I meget sjældne tilfælde kan patienter med eksisterende angina pectoris opleve en øget hyppighed, varighed eller sværhedsgrad af disse anfald. Der er set enkeltstående tilfælde af myokardieinfarkt (se pkt. 4.8).

Brug ved nyreinsufficiens

Der skal udvises særlig forsigtighed med enalapril, når der indledes behandling hos patienter med mild til moderat nyredysfunktion. 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 underliggende nyresygdom inkl. stenose af nyrearterie. Hvis diagnosen stilles omgående og behandles på passende vis, er nyresvigt ved enalapril-be­hand­ling 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 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 Zanipress 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.

Peritonealdialyse

Lercanidipin har været forbundet med udvikling af uklar udløbsvæske hos patienter i peritonealdialyse. Uklarheden skyldes en stigning i koncentrationen af triglycerider i udløbsvæsken. Mekanismen bag dette er ukendt, men uklarheden forsvinder som regel kort tid efter seponering af lercanidipin. Det er vigtigt at tage højde for denne sammenhæng, eftersom uklar udløbsvæske kan blive mistolket som infektiøs peritonitis og føre til unødig hospitalsindlæggelse og empirisk antibiotikabehandling.

Neutropeni/agranulocytose

Der er rapporteret om neutropeni/agranulocytose, thrombocytopeni 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/angioneurotiske ødemer

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 og sacubitril/valsartan er kontraindiceret grundet den øgede risiko for angioødem. Behandling med sacubitril/valsartan må ikke initieres tidligere end

36 timer efter den sidste dosis af enalapril. Behandling med enalapril må ikke initieres tidligere end 36 timer efter den 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 og 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 bør udvises forsigtighed ved start af behandling med racecadotril, mTOR-hæmmere (f.eks. sirolimus, everolimus og 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 under LDL-aferese

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

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.

Serumkalium

ACE-hæmmere kan forårsage hyperkaliæmi fordi de hæmmer frigivelsen af aldosteron. Virkningen er normal ikke signifikant hos patienter med normal nyrefunktion. Dog kan hyperkaliæmi opstå hos patienter med nedsat nyrefunktion og/eller hos patienter, der tager kaliumtilskud (inklusive salterstatninger), kaliumbesparende diuretika, trimethoprim eller co-trimoxazol (også kendt som trimethoprim/sulfamethoxazol) og især aldosteron­antagonister eller angiotensin-receptorblokkere. Kaliumbesparende diuretika og angiotensin-receptorblokkere skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der behandles med ACE-hæmmere, og serumkalium og nyrefunktion bør monitoreres (se pkt. 4.5).

Lithium

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

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 speciallæge og under tæt monitorering af nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

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

CYP3A4-induktorer

CYP3A4-induktorer, såsom antikonvulsiva (f.eks. phenytoin og carbamazepin) og rifampicin kan reducere plasmaniveauerne af lercanidipin, og derfor kan virkningen af lercanidipin være mindre 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

Zanipress 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

Zanipress 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

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med sjælden hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

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

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

Den antihypertensive virkning af Zanipress kan blive forstærket af andre blodtrykssænkende lægemidler, såsom diuretika, betablokkere, alfablokkere og andre stoffer.

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

***Enalaprilmaleat***

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).

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 enalapril. Kaliumbesparende diuretika (f.eks. spironolacton, triamteren eller amilorid), kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger kan føre til signifikante stigninger i serumkalium. Der skal også udvises forsigtighed, når enalapril bliver administreret samtidig med andre midler, der øger serum kalium, såsom trimethoprim og co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), da trimethoprim er kendt for at virke som et kaliumbesparende diuretikum, som amilorid. Derfor er kombinationen af enalapril med de ovennævnte lægemidler ikke anbefalet. Hvis samtidig brug er indiceret, skal de anvendes med forsigtighed og med hyppig monitorering af serumkalium.

Ciclosporin

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

Heparin

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

Lithium

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 lithiumtoksicitet 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’er), herunder selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (COX-2-hæmmere)

NSAID’er, herunder selektive COX-2-hæmere kan reducere virkningen af diuretika og andre antihypertensiva.

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 (natriumaurothiomalat) 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 forstærker de hypotensive virkninger af ACE-hæmmere.

Acetylsalicylsyre, trombolytika og betablokkere

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

***Lercanidipin***

***Kontraindicerede kombinationer***

CYP3A4-hæmmere

Lercanidipin metaboliseres af CYP3A4-enzymet, og derfor kan samtidigt indgivne CYP3A4-hæmmere påvirke metaboliseringen og eliminationen af lercanidipin.

Et interaktionsstudie med en stærk CYP3A4-hæmmer (ketoconazzol), har vist en betydelig stigning i plasmaniveauet af lercanidipin (en 15-foldig stigning i AUC og en 8-foldig stigning i Cmax for eutomeren S-lercanidipin).

Samtidig ordinering af lercanidipin og hæmmere af CYP3A4 (fx ketoconazol, itraconazol, ritonavir, erythromycin, troleandomycin og clarithromycin) bør undgås (se pkt. 4.3).

Ciclosporin

Der er set øgede plasmaniveauer af både lercanidipin og ciclosporin efter samtidig administration. Et studie med unge, raske frivillige har vist, at når ciclosporin blev indgivet 3 timer efter indtagelse af lercanidipin, var der ingen ændringer i plasmaniveauerne af lercanidipin, hvorimod AUC af ciclosporin steg 27 %. Samtidig administration af lercanidipin og ciclosporin har imidlertid forårsaget en 3-folds stigning i plasmaniveauerne af lercanidipin og en stigning på 21 % i AUC af ciclosporin.

Ciclosporin og lercanidipin bør ikke administreres sammen (se pkt. 4.3).

Grapefrugt eller grapefrugtjuice

Som for andre dihydropyridiner er lercanidipin følsomt over for hæmning af metabolismen ved indtagelse af grapefrugt eller grapefrugtjuice med en efterfølgende stigning i den systemiske tilgængelighed og øget hypotensiv virkning. Lercanidipin bør ikke tages sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice (se pkt. 4.3).

***Frarådede kombinationer***

CYP3A4-induktorer

Samtidig administration af lercanidipin og CYP3A4-induktorer, såsom antikonvulsiva (f.eks. phenytoin, phenobarbital og carbamazepin) og rifampicin bør ske med forsigtighed, eftersom den antihypertensive virkning kan være nedsat, og blodtrykket bør kontrolleres hyppigere end sædvanligt (se pkt. 4.4).

Alkohol

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

***Forsigtighedsregler, herunder dosisjustering***

CYP3A4-substrater

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig ordination af lercanidipin og andre CYP3A4-substrater såsom terfenadin, astemizol og klasse III-antiarytmika såsom amiodaron, quinidin og sotalol.

Midazolam

Ved samtidig administration af en dosis på 20 mg sammen med midazolam p.o. til ældre frivillige steg absorptionen af lercanidipin (med cirka 40 %), og absorptionshastigheden var reduceret (tmax blev forlænget fra 1,75 til 3 timer). Midazolamkoncentrationen var uforandret.

Metoprolol

Ved samtidig administration af lercanidipin og metoprolol, en betablokker, som primært elimineres via leveren, var biotilgængeligheden af metoprolol uforandret, hvorimod biotilgængeligheden af lercanidipin blev reduceret med 50 %. Denne virkning kan skyldes, at betablokkere reducerer blodgennemstrømningen i leveren, og kan derfor forekomme med andre lægemidler i denne klasse. Derfor kan lercanidipin administreres sammen med betablokkere uden sikkerhedsproblemer, men dosisjustering kan være nødvendig.

Digoxin

Der blev ikke set tegn på farmakokinetiske interaktioner ved samtidig administration af 20 mg lercanidipin hos patienter i kronisk behandling med ß-methyldigoxin. Der blev imidlertid observeret en gennemsnitlig stigning i Cmax af digoxin på 33 %, men hverken AUC eller den renale udskillelse blev ændret i betydelig grad. Patienter i samtidig behandling med digoxin skal holdes under nøje overvågning for kliniske tegn på digoxintoksicitet.

***Samtidig brug af andre lægemidler***

Fluoxetin

Et interaktionsstudie med fluoxetin (en CYP2D6- og CYP3A4-hæmmer), der blev gennemført med frivillige i alderen 65 ± 7 år (middel ± standardafvigelse.), har ikke vist klinisk relevante ændringer i farmakokinetikken af lercanidipin.

Cimetidin

Samtidig administration af cimetidin 800 mg daglig forårsager ikke signifikante ændringer i plasmaniveauerne af lercanidipin, men der skal udvises forsigtighed ved højere doser, da biotilgængeligheden og den hypotensive virkning af lercanidipin kan være forøget.

Simvastatin

Ved gentagen administration af en 20 mg-dosis af lercanidipin sammen med 40 mg simvastatin blev AUC af lercanidipin ikke signifikant ændret, hvorimod AUC af simvastatin øgedes med 56 % og dets aktive metabolit, ß-hydroxysyre, med 28 %. Det er usandsynligt, at sådanne ændringer er af klinisk relevans. Der forventes ingen interaktioner, hvis lercanidipin administreres om morgenen og simvastatin om aftenen, som det er indiceret for et sådant lægemiddel.

Warfarin

Samtidig administration af 20 mg lercanidipin til fastende raske frivillig medførte ingen ændringer i farmakokinetikken af warfarin.

Diuretika og ACE-hæmmere

Lercanidipin er blevet administreret sammen med diuretika og ACE-hæmmere uden sikkerhedsproblemer.

Andre lægemidler, der påvirker blodtrykket

Som det er tilfældet med alle antihypertensiva, kan der ses en øget hypotensiv virkning, når lercanidipin administreres sammen med andre lægemidler, der påvirker blodtrykket, såsom alfablokkere til behandling af urinvejssymptomer, tricykliske antidepressiva og neuroleptika. Modsat kan der ses nedsat hypotensiv virkning ved samtidig brug af kortikosteroider.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

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 teratogenicitet 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*

Der er ingen data fra anvendelse af lercanidipin til gravide kvinder. Dyreforsøg har ikke vist teratogene virkninger (se pkt. 5.3), men sådanne virkninger er set med andre dihydropyridiner.

Lercanidipin bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception (se pkt. 4.4).

*Enalapril og lercanidipin i kombination*

Der er ingen eller begrænset mængde data vedrørende brug af enalapril maleat/lercanidipin hydrochlorid til gravide kvinder. Dyrestudier er utilstrækkelige med hensyn til den reproduktive toksicitet (se pkt. 5.3). Zanipress 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 farmakokinetiske data viser lave koncentrationer i modermælken (se pkt. 5.2). Selvom koncentrationerne ser ud til at være klinisk irrelevant anbefales brug af enalapril 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 enalapril til den ammende mor overvejes, hvis behandlingen er nødvendig for moderen og hvis spædbarnet observeres for eventuelle bivirkninger.

*Lercanidipin*

Det er ukendt, om lercanidipin/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Lercanidipin må ikke anvendes under amning.

*Enalapril og lercanidipin som kombination*

Derfor anbefales brug af Zanipress ikke i ammeperioden.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data for lercanidipin. Hos visse patienter i behandling med kanalblokkere er der rapporteret om reversible biokemiske forandringer i sædcellehovedet, hvilket kan nedsætte befrugtningen. I tilfælde af gentagne mislykkede forsøg på in vitro-befrugtning, hvor der ikke kan findes nogen anden forklaring, skal det overvejes, om det er calciumblokkere, der er årsag hertil.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Zanipress påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der skal dog udvises forsigtighed, idet der kan opstå svimmelhed, asteni, træthed og i sjældne tilfælde døsighed (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af Zanipress er blevet evalueret i fem dobbeltblinde kontrollerede kliniske undersøgelser og i to åbne lang tids forlængelsesfaser. I alt har 1141 patienter fået Zanipress i doser på 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg og 20 mg/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 Zanipress var hoste (4,03 %), svimmelhed (1,67 %) og hovedpine (1,67 %).

I nedenstående tabel er bivirkningerne, som er rapporteret i kliniske forsøg med Zanipress 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg og 20 mg/20 mg og som har en rimelig årsagssammenhæng med Zanipress 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).

|  |  |
| --- | --- |
| **Blod og lymfesystem** | |
| Ikke almindelig: | Thrombocytopeni |
| Sjælden: | Nedsat hæmoglobin |
| **Immunsystemet** | |
| Sjælden: | Overfølsomhed |
| **Metabolisme og ernæring** | |
| Ikke almindelig: | Hyperkaliæmi |
| **Psykiske forstyrrelser** | |
| Ikke almindelig: | Angst |
| **Nervesystemet** | |
| Almindelig: | Svimmelhed, hovedpine |
| Ikke almindelig: | Postural svimmelhed |
| **Øre og labyrint** | |
| Ikke almindelig: | Vertigo |
| Sjælden: | Tinnitus |
| **Hjerte** | |
| Ikke almindelig: | Takykardi, palpitationer |
| **Vaskulære sygdomme** | |
| Ikke almindelig: | Blussen, hypotension |
| Sjælden: | Kredsløbskollaps |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | |
| Almindelig: | Hoste |
| Sjælden: | Tør hals, orofaryngeal smerte |
| **Mave-tarm-kanalen** | |
| Ikke almindelig: | Mavesmerter, obstipation, kvalme |
| Sjælden: | Dyspepsi, læbeødem, tungeforstyrrelser, diarré, mundtørhed, gingivitis |
| **Lever og galdeveje** | |
| Ikke almindelig: | Øget ALAT, øget ASAT |
| **Hud og subkutane væv** | |
| Ikke almindelig: | Erythema |
| Sjælden: | Angioødem, hævelse af ansigtet, dermatitis, udslæt, urticaria |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | |
| Ikke almindelig: | Artralgi |
| **Nyrer og urinveje** | |
| Ikke almindelig: | Pollakisuri |
| Sjælden | Nykturi, polyuri |
| **Det reproduktive system og mammae** | |
| Sjælden: | Erektil dysfunktion |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | |
| Ikke almindelig: | Asteni, træthed, følelse af varme, perifert ødem |

*Bivirkninger, der kun er indtrådt hos en patient er angivet under hyppigheden sjælden.*

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Forekomsten af udvalgte bivirkninger, der er observeret hyppigt med enalapril og lercanidipin som monoterapi, er angivet i tabellen nedenfor i henhold til indberetningerne i et dobbeltblindt, randomiseret, faktorielt klinisk studie:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Placebo (n=113) | E20 (n=111) | L20 (n=113) | E20/L20 (n=116) |
| Patienter med en hvilken som helst bivirkning | 5,3 % | 10,8 % | 8,8 % | 8,6 % |
| Hoste | 1,8 % | 3,6 % | - | 1,7 % |
| Svimmelhed | - | 1,8 % | - | 0,9 % |
| Hovedpine | 0,9 % | 0,9 % | 1,8 % | 0,9 % |
| Perifert ødem | 0,9 % | - | 1,8 % | - |
| Takykardi | - | 1,8 % | 3,5 % | 0,9 % |
| Palpitationer | - | 0,9 % | 0,9 % | - |
| Blussen | - | - | 1,8 % | 0,9 % |
| Udslæt | - | 0,9 % | 0,9 % | - |
| Træthed | - | - | - | 0,9 % |

Yderligere oplysninger om de enkelte stoffer

De bivirkninger, der er indberettet med de individuelle indholdsstoffer (enalapril eller lercanidipin) kan være potentielle bivirkninger ved Zanipress, også selvom de ikke er set i kliniske studier eller efter markedsføringen.

*Enalapril alene*

Blandt bivirkninger for enalapril er:

*Blod og lymfesystem*

Ikke almindelig: Anæmi (inklusive aplastisk og hæmolytisk anæmi)

Sjælden: Neutropeni, fald i hæmoglobin, fald i hæmatokrit, trombocytopeni, agranulocytose, knoglemarvsdepression, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmune sygdomme

*Det endokrine system*

Ikke kendt: Uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon (Schwartz-Bartters syndrom)

*Metabolisme og ernæring*

Ikke almindelig: Hypoglykæmi (se pkt. 4.4)

*Psykiske forstyrrelser*

Almindelig: Depression

Ikke almindelig: Konfusion, nervøsitet, insomni

Sjælden: Usædvanlige drømme, søvnforstyrrelser

*Nervesystemet*

Meget almindelig: Svimmelhed

Almindelig: Hovedpine, synkope, ændret smagssans

Ikke almindelig: døsighed, paræstesi, vertigo

*Øjne*

Meget almindelig: Sløret syn

*Øre og labyrint*

Ikke almindelig: Tinnitus

*Hjerte*

Almindelig: Brystsmerter, rytmeforstyrrelser, angina pectoris, takykardi

Ikke almindelig: Palpitationer, myokardieinfarkt eller slagtilfælde\*, der muligvis er sekundært til udtalt hypotension hos højrisikopatienter (se pkt. 4.4).

\* hyppighederne var sammenlignelige med de hyppigheder, der blev set i de grupper, der fik placebo og aktive kontrolpræparater i de kliniske studier

*Vaskulære sygdomme:*

Almindelig: Hypotension (inklusive ortostatisk hypotension)

Ikke almindelig: Rødmen, ortostatisk hypotension

Sjælden: Raynauds fænomen

*Luftveje, thorax og mediastinum*

Meget almindelig: Hoste

Almindelig: Dyspnø

Ikke almindelig: Rinorré, ømhed i halsen og hæshed, bronkospasmer/astma

Sjælden: Lungeinfiltrater, rhinitis, allergisk alveolitis/eosinofil pneumoni

*Mave-tarm-kanalen*

Meget almindelig: Kvalme

Almindelig: Diarré, mavesmerter

Ikke almindelig: Ileus, pancreatitis, opkastning, dyspepsi, obstipation, anoreksi, gastrisk irritation, mundtørhed, ulcus pepticum

Sjælden: Stomatitis/aftøse ulcerationer, glossitis

Meget sjælden: Intestinalt angioødem

*Lever og galdeveje*

Sjælden: Leversvigt, hepatitis – enten hepatocellulært eller kolestatisk, hepatitis inklusive nekrose, kolestase (inklusive gulsot)

*Hud og subkutane væv*

Almindelig: Udslæt, overfølsomhed/angioødem: Angioødem i ansigt, ekstremiteter, læber, tunge, glottis og/eller larynx er indberettet (se pkt. 4.4).

Ikke almindelig: Diaforese, pruritus, urticaria, alopeci

Sjælden: Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, eksfoliativ dermatitis, toksisk epidermal nekrolyse, pemphigus, erythroderma

Der er indberettet et symptomkompleks, der kan omfatte nogle eller samtlige af følgende symptomer: Feber, serositis, vaskulitis, myalgi/myose, artralgi/artritis, positiv ANA, øget ESR, eosinofili og leukocytose. Der kan opstå udslæt, lysoverfølsomhed eller andre dermatologiske manifestationer.

*Knogler, led, muskler og bindevæv*

Ikke almindelig: Muskelkramper

*Nyrer og urinveje*

Ikke almindelig: Renal dysfunktion, nyresvigt, proteinuri

Sjælden: Oliguri

*Det reproduktive system og mammae*

Ikke almindelig: Impotens

Sjælden: Gynækomasti

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

Meget almindelig: Asteni

Almindelig: Træthed

Ikke almindelig: Utilpashed, feber

*Undersøgelser*

Almindelig: Hyperkaliæmi, stigninger i serumkreatinin

Ikke almindelig: Stigninger i blodurea, hyponatriæmi

Sjælden: Øgede leverenzymer, øget serumbilirubin

*Lercanidipin alene*

De bivirkninger, der er rapporteret hyppigst i kliniske forsøg og efter markedsføringen, er perifere ødemer, hovedpine, rødmen, takykardi og palpitationer.

*Immunsystemet*

Sjælden: Overfølsomhed

*Nervesystemet*

Almindelig: Hovedpine

Ikke almindelig: svimmelhed

Sjælden: Døsighed, synkope

*Hjerte*

Almindelig: Takykardi, palpitationer

Sjælden: Angina pectoris

*Vaskulære sygdomme*

Almindelig: Blussen

Ikke almindelig: Hypotension

*Mave-tarm-kanalen*

Ikke almindelig: Kvalme, dyspepsi, øvre mavesmerter

Sjælden: Opkastning, diarré

Ikke kendt: Gingival hypertrofi1, uklar udløbsvæske ved peritonealdialyse1

*Lever og galdeveje*

Ikke kendt: Stigning i serumtransaminaser1

*Hud og subkutane væv*

Ikke almindelig: Udslæt, pruritus

Sjælden: Urticaria

Ikke kendt: Angioødem1

*Knogler, led, muskler og bindevæv*

Ikke almindelige: Myalgi

*Nyrer og urinveje*

Ikke almindelig: Polyuri

Sjælden: Pollakisuri

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

Almindelig: Perifert ødem

Ikke almindelig: Asteni, træthed

Sjælden: Brystsmerter

1 Bivirkninger fra globale spontane indberetninger efter markedsføringen

Visse dihydropyridiner kan i sjældne tilfælde medføre prækordiale smerter eller angina pectoris. I meget sjældne tilfælde kan patienter med eksisterende angina pectoris opleve en øget hyppighed, varighed eller sværhedsgrad af disse anfald. Myokardieinfarkt kan ses i enkeltstående tilfælde.

Lercanidipin synes ikke at haven nogen negativ indvirkning på blodsukker- eller serumlipidniveauerne.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.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 overdosering af lercanidipin resultere i udtalt perifer vasodilatation med markant hypotension og reflekstakykardi. Ved meget høje doser kan den perifere selektivitet dog forsvinde med deraf følgende bradykardi og en negativ inotrop virkning. De mest almindelige bivirkninger i forbindelse med tilfælde af overdosering er hypotension, svimmelhed, hovedpine og palpitationer

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 angiotensin II-infusion og/eller intravenøs katecholaminer. Hvis tabletterne er indtaget for nylig, skal der tages forholdsregler for at udskille enalaprilmaleat (fx 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 kreatininkoncentrationen skal kontinuerligt monitoreres.

For lercanidipin kræver klinisk signifikant hypotension aktiv kardiovaskulær understøttelse, herunder hyppig monitorering af hjerte- og respirationsfunktionen, anbringelse af ekstremiteter i hævet position og opmærksomhed på cirkulerende væskevolumen og diurese. På baggrund af lercanidipins langvarige farmakologiske virkning, er det meget vigtigt, at patientens kardiovaskulære status bliver overvåget i mindst 24 timer. Eftersom lægemidlet har en høj proteinbinding, er dialyse sandsynligvis ikke effektivt. Ved formodning om moderat til svær intoksikation bør patienten holdes under observation på et dertil indrettet afsnit.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: ACE-hæmmere og calciumblokkere: Enalapril og lercanidipin. ATC-kode: C 09 BB 02.

Zanipress er en fast kombination af en ACE-hæmmer (enalapril) og en calciumblokker (lercanidipin), som er to antihypertensive stoffer med komplementære virkningsmekanismer til blodtrykskontrol 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, der katalyserer konversionen af angiotensin I til vasopressormidlet angiotensin II. Efter absorption hydrolyseres enalapril til enalaprilat, som hæmmer ACE. Hæmningen af ACE resulterer i nedsat plasma-angiotensin II, hvilket fører til øget plasma-renin-aktivitet (på grund af fjernelsen af negativ feedback fra renin-frigivelse) og nedsat aldosteronsekretion.

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

Selvom den mekanisme, der får enalapril til at reducere blodtrykket, primært kan tilskrives undertrykkelse af renin-angiotensin-aldosteron-systemet, er enalapril antihypertensivt, selv hos patienter med lave renin-niveauer.

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

Symptomatisk postural hypotension er sjælden. Hos nogle patienter kan det kræve adskillige ugers behandling, før der opnås et optimalt blodtryksfald. Pludselig seponering af enalapril er ikke blevet forbundet med hurtige stigninger i blodtrykket.

Effektiv hæmning af ACE-aktiviteten indtræder normalt 2 til 4 timer efter oral administration af en enkelt dosis enalapril. Den antihypertensive virkning begynder som regel efter en time, og den maksimale blodtryksreduktion ses 4 til 6 timer efter administration. Virkningsvarigheden er dosisrelateret, men ved brug af de anbefalede doser har de antihypertensive og hæmodynamiske virkninger vist sig at vare i mindst 24 timer.

I hæmodynamiske studier af patienter med essentiel hypertension var blodtryksfaldet ledsaget af en reduktion i den perifere arteriemodstand og en øgning i hjertets output men kun en lille eller ingen ændring i hjertefrekvensen. Efter administration af enalapril var der en stigning i den renale blodgennemstrømning, hvorimod den glomerulære filtrationsrate var uforandret. Der var ingen evidens for natrium- eller væskeretention. Hos patienter med lave glomerulære filtratrionsrater inden behandlingen, var raterne som regel højere.

I kortsigtede kliniske studier med patienter med og uden diabetes og med nyresygdom blev der set fald i albuminuri og urinudskillelsen af IgG og totale urinproteiner efter administration af enalapril.

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin II-receptorantagonist er undersøgt i 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)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viste ikke signifikant bedre effekt på renal og/eller kardiovaskulære mål og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller hypotension observeredes. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der skulle undersøge fordelen ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorantagonist hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for bivirkninger. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebogruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

Lercanidipin

Lercanidipin er en calciumantagonist i dihydropyridingruppen, der hæmmer det transmembrane tilløb af calcium til hjertemusklen og de glatte muskler. Mekanismen bag den antihypertensive virkning er baseret på en direkte afslappende virkning på de vaskulære glatte muskler, hvorved den totale perifere modstand sænkes. Til trods for den korte farmakokinetiske plasmahalveringstid udøver lercanidipin en langvarig antihypertensiv virkning, hvilket skyldes stoffest høje membranfordelingskoefficient men ingen negative inotrope virkninger, hvilket skyldes stoffets høje vaskulære selektivitet.

Da den vasodilatation, som lercanidipin producerer, har gradvis indsættelse, er der kun sjældent set akut hypotension med reflekstakykardi hos hypertensive patienter.

Som med andre asymmetriske 1,4-dihydropyridiner kan lercanidipins antihypertensive virkning primært tilskrives stoffets (S)-enantiomer

Enalapril/lercanidipin

Kombinationen af disse stoffer har en additiv antihypertensiv virkning, der nedsætter blodtrykket i højere grad en de to stoffer alene.

*Zanipress 10 mg/10 mg*

I et centralt, dobbeltblindet tilføjelsesstudie i fase II gennemført med 342 patienter, der ikke responderede på lercanidipin 10 mg (defineret som SDBP 95-114 og SSB 140-189 mmHg) var reduktionen i laveste SSBP 5,4 mmHg højere med kombinationen enalapril 10 mg/lercanidipin 10 mg end med lercanidipin 10 mg alene efter 12 ugers dobbeltblindet behandling (‑7,7 mmHg kontra -2,3 mmHg, p<0,001). Desuden var reduktionen i laveste SDBP 2,8 mmHg højere med kombinationen end med monoterapi (-7,1 mmHg kontra -4,3 mmHg, p<0,001). Responsraterne var signifikant højere med kombinationsbehandling end med monoterapi: 41 % kontra 24 % (p< 0,001) for SSBP og 35 % kontra 24 % (p=0,032) for SDBP. Der var en signifikant højere procentdel af de patienter, der fik kombinations­behandling, der oplevede normalisering af SSBP (39 % kontra 22 %, p<0,0001) og af SDBP (29 % kontra 19 %, p=0,023), i forhold til de patienter, der fik monoterapi. I den langsigtede opfølgningsfase med åben behandling i dette studie var titrering til kombinationen enalapril 20 mg/lercanidipin 10 mg tilladt, hvis blodtrykket forblev > 140/90 mmHg: titrering fandt sted hos 133/221 patienter, og SDBP blev normaliseret efter titreringen hos 1/3 af disse patienter.

*Zanipress 20 mg/10 mg*

I et dobbeltblindet pivotalstudie i fase III med tillægsbehandling udført hos 327 patienter, der ikke responderede på enalapril 20 mg (defineret som SDBP 95-114 og SSBP 140-189 mmHg) opnåede de patienter, der fik enalapril 20 mg/lercanidipin 10 mg en signifikant større reduktion i laveste SSBP sammenlignet med de patienter, der fik monoterapi (-9,8 kontra 6,7 mmHg, p=0,013), og i laveste SDBP (-9,2 kontra -7,5 mmHg, p=0,015). Responsraterne var ikke signifikant højere med kombinationsbehandling end med monoterapi (53 % kontra 43 %, p=0,076 for SDBP og 41 % kontra 33 %, p=0,116 for SSBP), og en ikke signifikant højere procentdel af patienterne i kombinationsbehandling oplevede normalisering af SDBP (48 % kontra 37 %, p=0,055) og af SSBP (33 % kontra 28 %, p=0,325) sammenlignet med patienter i monoterapi.

*Zanipress 20 mg/20 mg*

I et placebokontrolleret randomiseret dobbeltblindet studie med aktiv kontrol og faktorielt design med 1039 patienter med moderat hypertension (defineret som klinik-SDBP 100‑109 mmHg, SSBP < 180 mmHg og hjemme-DBP ≥ 85 mmHg) fik de patienter, der fik enalapril 20 mg/lercanidipin 20 mg, signifikant større reduktioner i klinik- og hjemme-SDBP og -SSBP sammenlignet med de patienter, der fik placebo (p<0,001). Der blev set klinisk relevante forskelle i forandringen i forhold til baseline i laveste klinik-SDBP mellem kombinationsbehandling med 20 mg/20 mg (-15,2 mmHg, n=113) og enalapril 20 mg (‑11,3 mmHg, p=0,004, n=113) eller lercanidipin 20 mg alene (-13,0 mmHg, p=0,092, n=113). På samme vis blev der set klinisk relevante forskelle i forandringen i forhold til baseline i laveste klinik-SSBP mellem kombinationsbehandling med 20 mg/20 mg (-19,2 mmHg) og lercanidipin 20 mg (-13,0 nnHg, p=0,002) eller enalapril 20 mg alene (-15,3 mmHg, p=0,055). Der blev også set klinisk relevante forskelle i hjemme-SBP og -DBP. Der blev set en signifikant stigning i responsraterne for SDBP (75 %) og SSBP (71 %) med kombinationsbehandlingen 20 mg/20 mg i forhold til placebo (9 < 0,001) og begge monoterapier (9<0,01). Der blev opnået normalisering af blodtrykket hos en højere procentdel af de patienter, der blev behandlet med kombinationsbehandling 20 mg/20 mg (42 %), end hos de patienter, der fik placebo (22 %).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

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

Enalaprils farmakokinetik

*Absorption*

Oral enalapril absorberes hurtigt, og de maksimale serumkoncentrationer af enalapril indtræder i løbet af en time. Baseret på genfindingen i urinen er absorptionsomfanget af enalapril fra oral enalaprilmaleat cirka 60 %. Absorptionen af oral enalapril påvirkes ikke af føde i mave-tarm-kanalen.

*Fordeling*

Efter absorption hydrolyseres oral enalapril hurtigt og i vidt omfang til enalaprilat, der er en potent angiotensinkonverterende enzymhæmmer. De maksimale serumkoncentrationer af enalaprilat indtræder ca. 4 timer efter en oral dosis af enalaprilmaleat. Den effektive halveringstid for akkumulation af enalapril efter gentagne doser af oral enalapril er 11 timer. Hos patienter med normal nyrefunktion blev *steady state* enalaprilatkoncentrationer opnået efter fire dages behandling.

I de koncentrationsområder, der er terapeutisk relevante, overstiger proteinbindingen af enalaprilat i humant plasma ikke 60 %.

*Biotransformation*

Bortset fra konversionen til enalaprilat er der ingen tegn på signifikant metabolisme af enalapril.

*Elimination*

Enalaprilat udskilles primært via nyrerne. De vigtigste stoffer i urinen er enalaprilat, der udgør cirka 40 % af dosen, og uændret enalapril (ca. 20 %).

*Nedsat nyrefunktion*

Eksponeringen for enalapril og enalaprilat er øget hos patienter med nedsat nyrefunktion. Hos patienter med mild til moderat nyreinsufficiens (kreatininclearance 40-60 ml/min.) er steady state-AUC af enalaprilat cirka to gange højere end hos patienter med normal nyrefunktion efter administration af 5 mg en gang daglig. Ved svær nyreinsufficiens (kreatininclearance ≤ 30 ml/min.) var AUC cirka 8 gange højere. Den effektive halveringstid af enalaprilat efter gentagne doser af enalaprilmaleat er forlænget på dette niveau af nyreinsufficiens, og tiden til steady state er længere (se pkt. 4.2).

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

*Amning*

Efter en enkelt oral dosis på 20 mg hos fem post partum-kvinder var de gennemsnitlige maksimale enalaprilniveauer i mælken 1,7 µg/l (interval 0,54 til 5,9 µg/l) 4 til 6 timer efter administration. Det gennemsnitlige maksimale enalaprilatniveau var 1,7 µg/l (interval 1,2 til 2,3 µg/l). De maksimale koncentrationer indtrådte på forskellige tidspunkter i løbet af en 24‑timers periode. På baggrund af data vedrørende de maksimale niveauer i mælken er det estimerede maksimale indtag hos et barn, der udelukkende ernæres ved amning, cirka 0,16 % af moderens vægtjusterede dosis. En kvinde, der havde taget oral enalapril 10 mg daglig i 11 måneder, havde maksimale enalaprilniveauer i mælken på 2 µg/l 4 timer efter en dosis og maksimale enalaprilatniveauer på 0,75 µg/l efter 9 timer. Den totale mængde af enalapril og enalaprilat, der blev målt i mælken over en 24-timers periode var hhv. 1,44 µg/ og 0,63 µg/l. Enalaprilatniveauet i mælken kunne ikke spores (< 0,2 µg/l) 4 timer efter en enkelt dosis enalapril 5 mg hos en moder og 10 mg hos to mødre. Enalaprilniveauerne blev ikke fastlagt.

Lercanidipins farmakokinetik

*Absorption*

Lercanidipin absorberes fuldstændigt efter oral administration, og de maksimale plasmaniveauer opnås efter cirka 1,5-3 timer.

De to enantiomerer af lercanidipin udviser lignende plasmaniveauprofiler: Tiden til opnåelse af maksimale plasmakoncentrationer er den samme, og de maksimale plasmakoncentrationer og AUC er i gennemsnit 1,2 gange højre for (S)-enantiomeren. Eliminationshalveringstiden for de to enantiomerer er stort set ens. Der blev ikke set nogen interkonversion af de to enantiomerer ”in vivo”.

På grund af den høje first-pass-metabolisme er den absolutte biotilgængelighed af oral lercanidipin hos ikke-fastende patienter cirka 10 %. Dog er biotilgængeligheden ved indtagelse hos raske frivillige i faste reduceret til 1/3.

Den orale tilgængelighed af lercanidipin stiger 4 gange, når det indtages op til 2 timer efter et måltid med højt fedtindhold. Derfor skal lægemidlet tages inden måltiderne.

*Fordeling*

Fordelingen fra plasma til væv og organer er hurtig og omfattende.

Plasmaproteinbindingsgraden af lercanidipin overstiger 98 %. Da plasmaproteinniveauerne er reducerede hos patienter med svær renal eller hepatisk dysfunktion, kan den frie fraktion af lægemidlet være højere.

*Biotransformation*

Lercanidipin metaboliseres i omfattende grad af CYP3A4. Moderstoffet genfindes hverken i urin eller fæces. Det konverteres primært til inaktive metabolitter, og cirka 50 % af dosen udskilles via urinen.

*In vitro*-studier med humane levermikrosomer har vist, at lercanidipin udviser let hæmning af de to enzymer CYP3A4 og CYP2D6 ved koncentrationer, der er 160 og 40 gange højere end de maksimale plasmaniveauer, der opnås efter administration af 20 mg-dosen.

Derudover har interaktionsstudier hos mennesker vist, at lercanidipin ikke medfører signifikante ændringer i plasmaniveauerne af midazolam, der er et typisk CYP2A4-substrat, eller af metoprolol, der er et typisk CYP2D6-substrat. Derfor forventes lercanidipin i terapeutiske doser ikke at hæmme biotransformationen af lægemidler, der metaboliseres via CYP3A4 eller CYP2D6.

*Elimination*

Eliminationen foregår primært via biotransformation.

Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid blev beregnet til 8-10 timer, og på grund af den høje binding til lipidmembraner varer den terapeutiske virkning i 24 timer. Der blev ikke påvist nogen akkumulation efter gentagen dosering.

Linearitet/non-linearitet

Oral administration af lercanidipin resulterer i plasmaniveauer, som ikke er direkte proportionelle med dosen (non-lineær kinetik). Efter 10, 20 eller 40 mg var de maksimale plasmakoncentrationer i forholdet 1:3:8, og arealet under plasmakoncentrations-/tidskurven i forholdet 1:4:18, hvilket tyder på progressiv mætning ved first pass-metabolismen. Derfor stiger tilgængeligheden med dosisstigninger.

Særlige populationer

Det er påvist, at lercanidipins farmakokinetiske adfærd hos ældre patienter og patienter med mild til moderat renal dysfunktion eller mild til moderat leverinsufficiens er den samme som i den generelle patientpopulation. Patienter med svær renal dysfunktion eller dialyseafhængige patienter udviste højere koncentrationer af lægemidlet (ca. 70 %). Hos patienter med moderat til svær leverinsufficiens er den systemiske biotilgængelighed af lercanidipin sandsynligvis øget, idet lægemidlet normal metaboliseres i omfattende grad i leveren.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Enalapril/lercanidipin-kombination

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

Følgende data eksisterer for de to individuelle stoffer, enalapril og lercanidipin.

Enalapril

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet.

Reproduktionstoksicitetsstudier tyder på, at enalapril ikke har nogen indvirkning på fertiliteten og reproduktionsevnen hos rotter, og at det ikke er teratogent. I et studie, hvor hunrotter fik stoffet inden parring og igennem hele gestationen, blev der set en øget forekomst af dødsfald hos afkommet i dieperioden. Det er påvist, at stoffet krydser placenta og udskilles i mælken.Angiotensinkonverterende enzymhæmmere som klasse har vist sig at inducere bivirkninger på den sene fosterudvikling, der resulterer i fosterdød og medfødte skader, der primært berører kraniet. Der er også rapporteret om intrauterin vækstretardering og åben ductus arteriosus. Disse udviklingsabnormiteter menes til dels at skyldes en direkte virkning af ACE-hæmmere på det føtale renin-angiotensin-system og til dels iskæmi som følge af maternel hypotension og fald i den føto-placentale blodgennemstrømning og i tilførslen af ilt/næringsstoffer til fostret.

Lercanidipin

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

De relevante virkninger, der er observeret i langsigtede studier af rotter og hunde, var enten direkte eller indirekte relateret til de kendte virkninger af calciumantagonister i høje doser, der primært afspejler udtalt farmakodynamisk aktivitet.

Behandling med lercanidipin havde ingen indvirkning på fertiliteten eller den generelle reproduktionsevne hos rotter, men høje doser forårsagede tab og forsinkelser i fosterudviklingen før og efter implantationen. Der var ingen evidens for teratogene virkninger hos rotter og kaniner, men andre dihydropyridiner har vist sig at være teratogene hos dyr. Lercanidipin forårsagede dystoci, når det blev administreret i høje doser (12 mg/kg/dag) under fødslen.

Fordelingen af lercanidipin og/eller dets metabolitter hos drægtige dyr og deres udskillelse i modermælken er ikke blevet undersøgt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Cellulose, mikrokrystallinsk

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Povidon K30

Natriumhydrogencarbonat

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose 5 cP

Titandioxid (E171)

Macrogol 6000

Gul jernoxid (E172)

Talcum

Rød jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i yderpakningen for at beskytte mod lys og fugt.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Polyamid-aluminium-PVC/aluminium-blister.

Pakningsstørrelser: 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Recordati Ireland Limited

Raheens East

Ringaskiddy Co.

Cork

Irland

**Repræsentant**

Recordati AB

Berzelius väg 8

171 65 Solna

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

51926

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

15. april 2008

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

18. september 2024