

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enalapril/Lercanidipine Krka 10 mg/10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg enalaprilmaleaat (overeenkomend met 7,64 mg enalapril) en 10 mg lercanidipinehydrochloride (overeenkomend met 9,44 mg lercanidipine).

Hulpstof met bekend effect: lactosemonohydraat

Elke filmomhulde tablet bevat 317 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

De filmomhulde tabletten zijn wit, rond, enigszins biconvex met schuine randen, met een diameter van 10 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gebracht door lercanidipine 10 mg alleen.

De vaste combinatie Enalapril/Lercanidipine Krka 10 mg/10 mg dient niet te worden gebruikt als initiële behandeling van hypertensie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gebracht door lercanidipine 10 mg alleen, kunnen naar een hogere dosering van 20 mg lercanidipine worden getitreerd, of worden omgezet op een vaste combinatie Enalapril/Lercanidipine Krka 10 mg/10 mg.

Individuele dosis titratie met de bestanddelen kan worden aanbevolen. Wanneer er een klinische aanleiding voor bestaat, kan een directe overzetting van monotherapie naar de vaste combinatie worden overwogen.

De aanbevolen dosis bedraagt eenmaal daags een tablet, ten minste 15 minuten voor de maaltijd.

Speciale populaties

Ouderen

De dosis is afhankelijk van de nierfunctie van de patiënt (zie rubriek 4.4: "Gebruik bij Nierfunctiestoornissen").

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Nierfunctiestoornissen

Enalapril/Lercanidipine Krka is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctievermindering (creatinineklaring < 30 mg/min) of bij patiënten die gedialyseerd worden (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Bijzondere zorgvuldigheid is geboden wanneer een behandeling wordt gestart bij patiënten met milde tot matige nierfunctievermindering.

Leverfunctiestoornissen

Enalapril/Lercanidipine Krka is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctievermindering. Bijzondere zorgvuldigheid is geboden wanneer een behandeling wordt gestart bij patiënten met milde tot matige leverfunctievermindering (creatinineklaring: 30-60 ml/min).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevant gebruik van Enalapril/Lercanidipine Krka in de pediatrische populatie voor de indicatie van hypertensie.

Toedieningswijze

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel:

- behandeling gebeurt bij voorkeur 's ochtends tenminste 15 minuten voor het ontbijt.
- dit product niet met pompelmoessap innemen (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Neem Enalapril/Lercanidipine Krka niet bij:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen (enalapril of lercanidipine) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor welke ACE-remmer of dihydropyridine calcium kanaal blokker dan ook
- bij een voorgeschiedenis van angio-oedeem geassocieerd met behandeling met een ACE-remmer
- bij erfelijke of idiopathische angio-oedeem
- tweede en derde trimester van de Zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Obstructie in het uitstroomkanaal van het linker ventrikel, met inbegrip van aortastenose.
- Onbehandelde decompensatio cordis.
- Instabiele angina pectoris of recent (binnen 1 maand) myocardinfarct.
- Ernstige nierfunctiestoornis (glomerulusfiltratiesnelheid < 30 ml/min) en bij patiënten die gedialyseerd worden.
- Ernstige leverfunctiestoornis.
- Gelijktijdig gebruik met:
 - sterke CYP3A4 remmers (zie rubriek 4.5)
 - cyclosporine (zie rubriek 4.5)
 - pompelmoes of pompelmoessap (zie rubriek 4.5).
- Het gelijktijdig gebruik van Enalapril/Lercanidipine Krka met aliskiren bevattende producten is gecontraïndiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierfunctiestoornissen (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met Enalapril/Lercanidipine Krka mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Symptomatische hypotensie

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Symptomatische hypotensie komt zelden voor bij ongecompliceerde hypertensieve patiënten. Bij hypertensieve patiënten die enalapril gebruiken, lijkt het waarschijnlijker dat er symptomatische hypotensie optreedt, wanneer er bij de patiënt volume depletie is opgetreden, bijvoorbeeld door diuretica gebruik, een zout beperkt dieet, dialyse, diarree of braken (zie rubriek 4.5). Bij patiënten met hartfalen, al dan niet gepaard gaand met renale insufficiëntie, is symptomatische hypotensie waargenomen. Dit is het meest waarschijnlijk bij die patiënten met meer ernstige vormen van hartfalen, zoals blijkt uit het gebruik van hoge doseringen lisdiuretica, hyponatriëmie of functionele nierfunctiestoornissen. Bij deze patiënten dient de therapie te worden ingezet onder medische supervisie en de patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden bij iedere dosisaanpassing van enalapril en/of het diureticum. Dezelfde overwegingen zijn van toepassing op patiënten met ischemische hart- of cerebrovasculaire aandoeningen, bij wie een excessieve daling van de bloeddruk kan leiden tot een myocard infarct of een cerebrovasculair accident.

Wanneer er hypotensie optreedt, dient de patiënt op de rug te worden gelegd en, zonodig dient een intraveneus infuus met fysiologisch zout te worden toegediend. Een voorbijgaande hypotensieve respons is geen contra-indicatie voor verdere doses, die gewoonlijk zonder problemen kunnen worden gegeven wanneer de bloeddruk is toegenomen na volume expansie.

Bij sommige patiënten met hartfalen, en die een normale of lage bloeddruk hebben, kan een additionele bloeddrukdaling optreden met enalapril. Dit effect is voorzien en geen reden tot het staken van de behandeling. Wanneer hypotensie symptomatisch wordt, kan een dosisreductie en/of het staken van het diureticum en/of enalapril noodzakelijk zijn.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS)

Er zijn aanwijzingen dat het gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II receptor blokkers of aliskiren verhoogt het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen). Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerd gebruik van ACE-remmers, angiotensine II receptor blokkers of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als een dubbele blokkade behandeling absoluut noodzakelijk wordt geacht, moet dit alleen gebeuren onder toezicht van een specialist en onder frequente nauwkeurige controle van de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk. ACE-remmers en angiotensine II receptor blokkers mogen niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

Sick-sinus syndroom

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van lercanidipine door patiënten met het sick-sinus syndroom (zonder pacemaker).

Links ventriculaire functiestoornis

Hoewel in hemodynamisch gecontroleerd onderzoek werd aangetoond dat de ventrikelfunctie niet vermindert, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met stoornissen aan het linkerventrikel.

Ischemische hartaandoeningen

Er zijn aanwijzingen dat patiënten met ischemisch hart aandoeningen een verhoogd cardiovasculair risico lopen tijdens de behandeling met kortwerkende dihydropyridines. Ofschoon lercanidipine langwerkend is, wordt geadviseerd om voorzichtig te zijn bij deze patiënten.

In zeldzame gevallen, kunnen sommige dihydropyridines precordiale pijn of angina pectoris veroorzaken. In zeer zeldzame gevallen neemt bij patiënten met bestaande angina pectoris de frequentie, de duur of de ernst van deze aanvallen toe. Geïsoleerde gevallen van myocardiinfarct kunnen waargenomen worden (zie rubriek 4.8).

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Nierinsufficiëntie

Bijzondere voorzichtigheid is geboden met enalapril aan het begin van de behandeling van patiënten met milde tot matige nierfunctiestoornissen. Regelmatige controle van kalium en creatinine maken deel uit van de normale medische praktijk voor deze patiënten.

Nierfalen is gemeld in samenhang met enalapril is vooral bij patiënten met ernstig hartfalen of onderliggende nierziekte, waaronder nierarteriostenose. Indien direct onderkend en passend behandeld, is nierfalen in samenhang met behandeling met enalapril meestal reversibel.

Sommige hypertensieve patiënten zonder duidelijke al bestaande nierziekte hebben verhogingen van bloed ureum en creatinine ontwikkeld wanneer enalapril gelijktijdig is gegeven met een diureticum. Vermindering van de dosering van enalapril en / of onderbreking van het diureticum kan nodig zijn. Deze situatie moet de mogelijkheid van onderliggende nierarteriostenose (zie rubriek 4.4, Renovasculaire hypertensie) te verhogen.

Renovasculaire hypertensie

Er is een verhoogde kans op hypotensie en nierinsufficiëntie wanneer patiënten met bilaterale nierarteriostenose of stenose van de arterie naar slechts één functionerende nier behandeld worden met ACE-remmers. Verlies van de nierfunctie kan optreden met slechts geringe veranderingen in het serumcreatinine. Bij deze patiënten moet de behandeling onder streng medisch toezicht worden gestart met lage doses, voorzichtige titratie en controle van de nierfunctie.

Niertransplantatie

Er is geen ervaring met het gebruik van lercanidipine of enalapril bij patiënten die recentelijk een niertransplantatie hebben ondergaan. Daarom wordt de behandeling met Enalapril/Lercanidipine Krka bij deze patiënten niet aanbevolen.

Peritoneale dialyse

Lercanidipine werd geassocieerd met de ontwikkeling van troebel peritoneaal effluent bij patiënten die peritoneale dialyse ondergaan. De troebelheid is het gevolg van een verhoogde triglyceridenconcentratie in het peritoneaal effluent. Hoewel het mechanisme onbekend is, heeft de troebelheid de neiging snel op te lossen na het staken van de behandeling met lercanidipine. Dit is een belangrijke associatie om te herkennen aangezien troebel peritoneaal effluent verkeerdelijk kan worden aanzien als infectieuze peritonitis wat kan leiden tot een onnodige ziekenhuisopname en empirische toediening van antibiotica.

Leverfalen

Het bloeddrukverlagend effect kan worden versterkt bij patiënten met leverfunctiestoornissen. In zeldzame gevallen, is een syndroom dat start met cholestatische geelzucht en ontaardt tot een fulminerende levernecrose (soms fataal) waargenomen bij een behandeling met ACE-remmers. Het mechanisme van dit syndroom is niet gekend. Patiënten bij wie zich geelzucht, of een aanzienlijke stijging van de leverenzymen ontwikkelt tijdens het gebruik van ACE-remmers, dienen te stoppen met ACE-remmers en dienen een adequate behandeling te krijgen.

Neutropenie/agranulocytose

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie zijn waargenomen bij patiënten die ACE-remmer gebruiken. Neutropenie is zeldzaam bij patiënten met een normale nierfunctie en zonder bijzondere risicofactoren. Enalapril dient met de grootst mogelijke voorzichtigheid te worden gebruikt door patiënten met collageen vaatlijden, die behandeld worden met immunosuppressiva, allopurinol, procainamide of wanneer er sprake is van meerdere van deze risicofactoren, in het bijzonder in geval van pre-existente nierfunctie vermindering. Ernstige infecties kwamen bij sommige van deze patiënten voor, die in een aantal gevallen niet reageerden op een intensieve antibiotische behandeling. Wanneer enalapril door deze patiënten wordt gebruikt, wordt

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

geadviseerd om regelmatig de leukocyten te bepalen. Patiënten dienen te worden geïnstrueerd om ieder teken dat wijst op een infectie te melden aan hun arts.

Overgevoeligheid/angioneurotisch oedeem

Angioneurotisch oedeem van het gezicht, extremiteiten, lippen, tong, glottis en / of larynx is gemeld bij patiënten die werden behandeld met ACE-remmers, waaronder enalapril. Dit kan op elk moment tijdens de behandeling optreden. In dergelijke gevallen moet enalapril onmiddellijk worden gestaakt en dient controle te worden gehouden om te zorgen voor een volledige verdwijning van de symptomen voorafgaand aan het ontslag van de patiënt. Zelfs in die gevallen waarbij alleen een zwelling van de tong is betrokken, zonder ademhalingsproblemen, kunnen patiënten een langdurige observatie vereisen gezien de behandeling met antihistaminica en corticosteroïden niet voldoende kan zijn.

Zeer zelden zijn sterfgevallen gemeld als gevolg van angio-oedeem geassocieerd met larynxoedeem of tong oedeem. Patiënten met betrokkenheid van de tong, glottis of strottenhoofd zullen waarschijnlijk obstructie van de luchtwegen ondervinden, vooral die met een geschiedenis van chirurgie aan de luchtwegen. Waar sprake is van betrokkenheid van de tong, glottis of strottenhoofd, waar er waarschijnlijk obstructie van de luchtwegen zal optreden, zal de juiste therapie, die subcutane epinefrine oplossingen kunnen zijn 1: 1000 (0,3 ml tot 0,5 ml) en/of maatregelen om een open luchtweg te verzekeren, onmiddellijk moeten toegediend worden.

Bij negroïde patiënten wordt in vergelijking met niet-negroïde patiënten een hogere incidentie van angio-oedeem bij gebruik van ACE-remmers waargenomen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem die niet door een ACE-remmer is veroorzaakt, kunnen een hoger risico lopen op het ontwikkelen van angio-oedeem wanneer zij ACE-remmers gaan gebruiken (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op angio-oedeem. Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis Enalapril/Lercanidipine Krka worden gestart. Behandeling met Enalapril/Lercanidipine Krka mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of de tong, met of zonder ademhalingsproblemen) (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid is geboden bij het starten van een behandeling met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine bij een patiënt die een ACE-remmer gebruikt.

Anafylactoïde reacties gedurende desensitisatie met insecten gif

Levensbedreigende anafylactoïde reacties hebben zich zelden voorgedaan gedurende desensitisatiebehandeling tegen insecten gif en gelijktijdig gebruik van een ACE-remmer. Deze reacties kunnen worden voorkomen door tijdelijk het gebruik van de ACE-remmer te staken, voorafgaand aan iedere desensitisatie.

Anafylactoïde reacties gedurende LDL-afarese

Levensbedreigende anafylactoïde reacties hebben zich zelden voorgedaan tijdens een afarese van lipoproteïnen met een lage dichtheid (LDL-afarese) met dextraansulfaat en gelijktijdig gebruik van een ACE-remmers. Deze reacties kunnen worden voorkomen door tijdelijk het gebruik van de ACE-remmer te staken, voorafgaand aan iedere afarese.

Hypoglycemie

Gedurende de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer, dient de bloedglucosespiegel van diabetici die insuline of orale antidiabetica gebruiken nauwgezet te worden gevolgd (zie rubriek 4.5)

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Hoest

Hoest wordt in verband gebracht met het gebruik van ACE-remmers. Deze is niet productief en houdt aan tot de therapie gestaakt wordt. Hoest ten gevolge van ACE-remmers dient in overweging genomen te worden in de differentiaaldiagnose van hoest.

Chirurgie/anesthesie

Patiënten die een zware operatie ondergaan of geanesthetiseerd worden met middelen die de bloeddruk verlagen, remt enalapril de vorming van angiotensine II, dat anders wel gevormd zou worden door een compensatoire reninesecretie. Wanneer zich volgens dit mechanisme een hypotensie ontwikkelt, kan dit door middel van volume expansie gecorrigeerd worden.

Serumkalium

ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door onderdrukking van de vrijgifte van aldosteron. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect doorgaans niet significant. Risicofactoren voor de ontwikkeling van hyperkaliëmie zijn patiënten met nierinsufficiëntie, verslechtering van de nierfunctie, leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, bijkomende gebeurtenissen, in het bijzonder dehydratatie, acute cardiale decompensatie, metabole acidose en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, (bv spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kalium bevattende zoutvervangers; of patiënten die andere geneesmiddelen geassocieerd met verhoging van het serumkalium gebruiken (bijv. Heparine, trimethoprim of co-trimoxazole, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazole) en in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers. Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kalium bevattende zoutvervangers met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie kan leiden tot een significante verhoging van het serumkalium. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms fatale hartritmestoornissen veroorzaken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, waarbij de serumkaliumspiegels en de nierfunctie gemonitord moeten worden. Als gelijktijdig gebruik van enalapril en een van de bovengenoemde middelen noodzakelijk wordt geacht, moeten zij met voorzichtigheid worden gebruikt onder frequente controle van het serumkalium (zie rubriek 4.5).

Lithium

De combinatie van lithium en enalapril wordt in het algemeen niet aangeraden (zie rubriek 4.5).

CYP3A4 inducerende middelen

CYP3A4 inducerende middelen, zoals anti-epileptica (bijvoorbeeld fenytoïne, carbamazepine) en rifampicine kunnen de serumspiegels verlagen, zodat de effectiviteit van het geneesmiddel lager kan zijn dan verwacht (zie rubriek 4.5).

Verschillen in etniciteit

Evenals andere ACE-remmers, is enalapril blijkbaar minder effectief in het verlagen van de bloeddruk van negroïde patiënten als van niet-negroïde patiënten, mogelijk omdat plasma reninespiegels vaak lager zijn in de negroïde hypertensieve populatie.

Zwangerschap

Enalapril/Lercanidipine Krka is niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Tijdens de zwangerschap mag geen behandeling met ACE-remmers, zoals enalapril worden gestart. Tenzij verderzetting van de behandeling met ACE-remmers noodzakelijk wordt geacht, moeten patiënten die zwanger willen worden naar alternatieve bloeddrukverlagers worden overgeschakeld waarvan aangetoond is dat ze veilig gebruikt kunnen worden tijdens de zwangerschap. Wanneer een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden gestaakt en moet indien nodig een alternatieve behandeling worden ingesteld (zie rubriek 4.3 en 4.6).

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Het gebruik van lercanidipine is ook niet tijdens de zwangerschap of bij vrouwen die zwanger willen worden aanbevolen (zie rubriek 4.6).

Borstvoeding

Het gebruik van Enalapril/Lercanidipine Krka in de periode van het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.6).

Pediatrisch gebruik

De veiligheid en de effectiviteit van deze combinatie is niet aangetoond bij kinderen en adolescenten onder 18 jaar.

Alcohol

Alcohol dient te worden vermeden omdat dit het effect van bloedvatverwijdende antihypertensiva kan versterken.

Lactose

Enalapril/Lercanidipine Krka bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen Enalapril/Lercanidipine Krka niet te gebruiken.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het bloeddrukverlagende effect van Enalapril/Lercanidipine Krka kan worden versterkt door andere bloeddrukverlagende middelen zoals diuretica, beta-blokkers, α -blokkers en andere middelen.

Voorts zijn de volgende interacties waargenomen met een bestanddeel van het gecombineerde product.

Enalapril maleaat

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS)

Uit gegevens van klinische studies is gebleken dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteron-systeem (RAAS) door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II receptor blokkers of aliskiren wordt geassocieerd met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) vergeleken met het gebruik van een enkel RAAS werkend geneesmiddel (zie rubrieken 4,3, 4,4 en 5,1).

Kaliumsparende diuretica, kalium supplementen of kaliumbevattende zoutvervangers:

ACE-remmers verzwakken door diuretica geïnduceerd kaliumverlies. Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met Enalapril/Lercanidipine Krka worden behandeld.

Kaliumsparende diuretica (bijvoorbeeld spironolacton, triamteren of amiloride), kalium supplementen of kalium bevattende zoutvervangers kunnen leiden tot een aanzienlijke toename van het serumkalium. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van Enalapril/Lercanidipine Krka met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparende diureticum is zoals amiloride. Daarom wordt een combinatie van Enalapril/Lercanidipine Krka en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Wanneer gelijktijdig gebruik aan de orde is vanwege een aangetoonde hypokaliëmie, dienen deze met voorzichtigheid en onder regelmatige controle van het

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

serumkalium te worden toegepast (zie rubriek 4.4).

Lithium

Een omkeerbare toename van de serumlithiumspiegels en toxische effecten zijn waargenomen bij gelijktijdig gebruik van lithium en ACE-remmers. Gelijktijdig gebruik met thiazidediuretica kan de lithiumpiegels verhogen en daarmee het risico op lithiumintoxicatie door ACE-remmers vergroten. Het gebruik van enalapril met lithium wordt daarom niet aanbevolen, echter in geval de combinatie nodig is, dienen de serumlithiumspiegels nauwgezet onder controle gehouden te worden (zie rubriek 4.4).

Antidiabetica

Er zijn aanwijzingen uit epidemiologische studies, dat het gelijktijdige gebruik van ACE-remmers en antidiabetica (insuline, orale antidiabetica) een versteking van de bloedglucose verlagende effect kunnen veroorzaken, met een risico op hypoglycemie. Het is blijkbaar waarschijnlijker dat deze gevallen in de eerste weken van de gecombineerde behandeling optreden en bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Diuretica (thiazide- of lisdiuretica)

Eerdere behandeling met hoge doses diuretica kan leiden tot volumedepletie en een risico op hypotensie wanneer een behandeling met enalapril wordt ingezet (zie rubriek 4.4). Het hypotensieve effect kan worden verminderd door het diureticum te staken, door de volumedepletie te corrigeren of zout te geven, of door de therapie met een lage dosis enalapril te starten.

Andere antihypertensiva

Gelijktijdig gebruik van deze middelen kan het hypotensieve effect van enalapril verhogen. Gelijktijdig gebruik met nitroglycerine en andere nitraten, of andere vasodilatoren, kan de bloeddruk verder verlagen.

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2 (COX-2) inhibitoren

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2 inhibitoren (COX-2 inhibitoren) kunnen het effect van diuretica en andere antihypertensieve geneesmiddelen verminderen. Bijgevolg kan het antihypertensief effect van angiotensine II-receptor antagonisten of ACE-inhibitoren afgezwakt worden door NSAID's inclusief selectieve COX-2 inhibitoren.

De gelijktijdige toediening van NSAID's (waaronder COX-2 inhibitoren) en angiotensine II-receptor antagonisten of ACE-inhibitoren oefent een additief effect uit op de toename in serum kalium en kan resulteren in een verslechtering van de nierfunctie. Deze effecten zijn meestal reversibel. In zeldzame gevallen kan acuut nierfalen optreden, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zoals ouderen of patiënten met volumedepletie, waaronder deze onder behandeling met diuretica). Bijgevolg dient de combinatie met voorzichtigheid toegediend te worden bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en aandacht moet besteed worden aan monitoring van de nierfunctie na opstarten van de gelijktijdige behandeling en periodiek erna.

Alcohol

Alcohol versterkt het hypotensieve effect van ACE-remmers.

Tricyclische antidepressiva/neuroleptica/anesthetica/verdovingsmiddelen

Gelijktijdig gebruik van bepaalde anesthetica, tricyclische antidepressiva en neuroleptica met ACE-remmers kan aanleiding geven tot een verdere verlaging van de bloeddruk (zie rubriek 4.4).

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Sympathicomimetica

Sympathicomimetica kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers verminderen.

Acetylsalicylzuur, trombolytica en beta-blokkers

Enalapril kan zonder problemen gelijktijdig met acetylsalicylzuur (in voor cardioprofylaxe geschikte dosering), trombolytica en beta-blokkers gebruikt worden.

Sacubitril/valsartan

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd door dat dit het risico op angio-oedemen verhoogd (zie rubriek 4.3 en 4.4).

mTOR-remmers (bijvoorbeeld sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met mTOR-remmers (bijvoorbeeld sirolimus, everolimus, temsirolimus) kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Vildagliptin

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met vildagliptin kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedemen (zie rubriek 4.4).

Racecadotril

ACE inhibitoren (bijvoorbeeld perindopril) zijn gekend voor het veroorzaken van angio-oedemen. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met racecadotril (een geneesmiddel tegen acute diarree) kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedemen (zie rubriek 4.4)

Ciclosporine

Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en ciclosporine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Heparine

Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en heparine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Co-trimoxazol (trimethoprim / sulfamethoxazol)

Bij patiënten die gelijktijdig co-trimoxazol gebruiken (trimethoprim / sulfamethoxazol) kan een verhoogde risico op hyperkaliëmie voorkomen (zie rubriek 4.4).

Goud

Nitritoïde reacties (De symptomen omvatten blozen, misselijkheid, braken en hypotensie) zijn zelden waargenomen bij patiënten die tegelijkertijd een behandeling met injecteerbaar goud (natriumaurothiomaleaat) als een ACE-remmende behandeling, waaronder enalapril, ondergaan.

Lercanidipine

Contra-indicaties van gelijktijdig gebruik

CYP3A4-remmers

Aangezien lercanidipine is gekend door het enzym CYP3A4 te worden gemetaboliseerd, zullen gelijktijdig voorgeschreven CYP3A4-inducerende en -remmende middelen een invloed hebben op het metabolisme en excretie van lercanidipine.

Een interactiestudie met een sterke CYP3A4 remmer, ketoconazol, heeft aangetoond dat er een aanzienlijke toename van de plasmaspiegels van lercanidipine is (een 15-voudige toename van de oppervlakte onder de geneesmiddelconcentratie-tijd curve, AUC, en een 8-voudige toename van de

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

C_{max} van de eutomeer S-lercanidipine). Het gelijktijdig voorschrijven van lercanidipine met sterke remmers van het CYP3A4 (b.v. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, erythromycine, troleandomycine) dient vermeden te worden (zie rubriek 4.3).

Cyclosporine

Cyclosporine en lercanidipine mogen niet gelijktijdig gebruikt moeten worden (zie rubriek 4.3).

Na gelijktijdige toediening van cyclosporine en lercanidipine werden voor beiden verhoogde plasmaspiegels waargenomen. Uit een studie in gezonde jonge vrijwilligers bleek dat wanneer cyclosporine 3 uur na inname van lercanidipine toegediend was, de plasmaspiegels van lercanidipine niet veranderden, terwijl de AUC van cyclosporine toenam met 27%. Echter, het gelijktijdig toedienen van lercanidipine met cyclosporine veroorzaakte een 3-voudige toename van de plasmaspiegels van lercanidipine en een toename van de AUC van cyclosporine met 21%.

Pompelmoes en pompelmoessap

Lercanidipine mag niet gelijktijdig met pompelmoes of pompelmoessap (grapefruitsap) gebruikt worden (zie rubriek 4.3).

Zoals ook voor andere dihydropyridines geldt, is lercanidipine gevoelig voor remming van het metabolisme door pompelmoes of grapefruitsap, met als gevolg een stijging van de systemische beschikbaarheid en een versterkt hypotensief effect.

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Alcohol

Gebruik van alcohol dient te worden vermeden, omdat dit het effect van bloedvatverwijdende antihypertensiva kan versterken (zie rubriek 4.4).

CYP3A4 inductoren

Bij het tegelijkertijd toedienen van lercanidipine en CYP3A4-inductoren, zoals anti-epileptica (b.v. fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine) en rifampicine is voorzichtigheid geboden omdat het antihypertensieve effect verminderd kan worden. De bloeddruk moet dan ook vaker dan gewoonlijk gecontroleerd worden.

Voorzorgsmaatregelen inclusief dosisaanpassing

CYP3A4 substraten

Er is voorzichtigheid geboden wanneer lercanidipine tegelijkertijd wordt voorgeschreven met andere CYP3A4 substraten, zoals terfenadine, astemizol, klasse-III-anti-arrhythmica zoals amiodaron, kinidine.

Digoxine

Bij gelijktijdige toediening van 20 mg lercanidipine aan patiënten die chronisch worden behandeld met beta-methyldigoxine waren er geen tekenen van farmacokinetische interactie. Bij gezonde vrijwilligers die behandeld werden met digoxine na een dosering van 20 mg lercanidipine was een gemiddelde toename van 33% van de C_{max} van digoxine te zien, terwijl de AUC en de renale klaring niet significant veranderden. Patiënten die tegelijkertijd met digoxine worden behandeld, dienen klinisch goed te worden geobserveerd op tekenen van digoxinetoxiciteit.

Midazolam

Wanneer lercanidipine, aan een dosis van 20 mg, gelijktijdig met midazolam p.o. toegediend werd aan oudere vrijwilligers, was de absorptie van lercanidipine toegenomen (met ongeveer 40%) en de snelheid van absorptie afgenomen (t_{max} was uitgesteld van 1,75 tot 3 uur). Midazolamconcentraties

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

veranderden niet.

Metoprolol

Wanneer lercanidipine in combinatie met metoprolol, een beta-blokker die voornamelijk door de lever geëlimineerd wordt, gegeven werd, veranderde de biologische beschikbaarheid van metoprolol niet. De biologische beschikbaarheid van lercanidipine nam echter met 50% af. Dit effect kan het gevolg zijn van de reductie van de hepatische bloedstroom, veroorzaakt door β -blokkers en kan dus ook voorkomen bij andere geneesmiddelen uit deze klasse. Desondanks kan lercanidipine veilig tegelijk met beta-adrenoceptor blokkerende geneesmiddelen gegeven worden.

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Cimetidine

Gelijktijdige toediening van 800 mg cimetidine per dag laat geen significante veranderingen van de plasmaspiegels van lercanidipine zien, maar bij hogere doseringen is voorzichtigheid geboden aangezien de biologische beschikbaarheid en het bloeddrukverlagende effect van lercanidipine kunnen toenemen.

Fluoxetine

Uit een interactiestudie met fluoxetine (een remmer van CYP2D6 en CYP3A4) uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers in de leeftijd van 65 ± 7 jaar (gemiddeld $\pm$ s.d.) is gebleken dat er geen klinisch relevante verandering van de farmacokinetiek van lercanidipine optrad.

Simvastatine

Bij een herhaaldelijke gelijktijdige toediening van een dosis van 20 mg lercanidipine met 40 mg simvastatine, werd de AUC van lercanidipine niet significant beïnvloed terwijl de AUC van simvastatine toenam met 56% en deze van zijn actieve metaboliet β -hydroxyzuur met 28%. Het is onwaarschijnlijk dat dergelijke veranderingen klinisch relevant zijn. Wanneer lercanidipine 's morgens toegediend wordt en simvastatine 's avonds, zoals aangegeven is voor dergelijk geneesmiddel is geen interactie te verwachten.

Warfarine

Gelijktijdige toediening van 20 mg lercanidipine aan gezonde vrijwilligers in nuchtere toestand veranderde de farmacokinetiek van warfarine niet.

Diuretica en ACE-inhibitoren

Lercanidipine werd veilig toegediend samen met diuretica en ACE-inhibitoren.

Andere geneesmiddelen die de bloeddruk beïnvloeden

Zoals voor alle antihypertensiva geldt, kunnen toegenomen hypotensieve effecten optreden wanneer lercanidipine wordt toegediend met andere geneesmiddelen die de bloeddruk beïnvloeden, zoals alfablokkers voor de behandeling van urinaire symptomen, tricyclische antidepressiva, neuroleptica. Daarentegen kan een afname van het hypotensieve effect worden waargenomen bij gelijktijdig gebruik met corticosteroïden.

Pediatrische patiënten

Interactiestudies werden enkel uitgevoerd bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Enalapril

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

ACE-remmers worden niet aanbevolen voor gebruik tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). ACE-remmers zijn gecontra-indiceerd tijdens het tweede en het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Epidemiologische bewijzen betreffende het teratogeniciteitsrisico na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap zijn niet afdoend; een enigszins verhoogd risico kan echter niet worden uitgesloten. Tenzij verderzetting van de behandeling met ACE-remmers noodzakelijk wordt geacht, moeten patiënten die zwanger willen worden naar alternatieve bloeddrukverlagers worden overgeschakeld waarvan aangetoond is dat ze veilig gebruikt kunnen worden tijdens de zwangerschap. Wanneer een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden gestaakt en moet indien nodig een alternatieve behandeling worden ingesteld.

Het is bekend dat de blootstelling aan ACE-remmers tijdens het tweede en het derde trimester van de zwangerschap bij de mens foetale toxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraagde schedelverbening) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) veroorzaakt (zie rubriek 5.3). Maternale oligohydramnion, vermoedelijk vertegenwoordigt door een gedaalde foetale renale functie, is opgetreden en kan resulteren in contracturen van de ledematen, craniofaciale deformaties en hypoplastische long ontwikkeling.

Mocht blootstelling aan ACE-inhibitor gebeurd zijn vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, is het aangewezen een ultrasound controle van de renale functie uit te voeren.

Zuigelingen waarvan de moeder ACE-remmers heeft ingenomen, moeten van nabij worden opgevolgd voor hypotensie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Lercanidipine

Er zijn geen gegevens over het gebruik van lercanidipine bij zwangere vrouwen. Uit dierstudies is geen teratogeen effect gebleken (zie rubriek 5.3), maar deze zijn wel bij andere dihydropyridines waargenomen.

Lercanidipine wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap noch bij vrouwen op vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.4).

Enalapril en lercanidipine

Er zijn geen of slechts beperkte gegevens rond gebruik van enalaprilmaleaat/lercanidipine bij zwangere vrouwen. Dierproeven zijn ontoereikend met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Enalapril/Lercanidipine Krka mag niet gebruikt worden in het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Het wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Enalapril

Uit beperkte beschikbare farmacokinetische gegevens blijkt dat zeer lage concentraties worden uitgescheiden in de moedermelk (zie rubriek 5.2). Hoewel deze concentraties klinisch irrelevant lijken te zijn, is het gebruik van Enalapril/Lercanidipine Krka tijdens de borstvoeding niet aanbevolen bij te vroeg geboren zuigelingen en tijdens de eerste weken na de bevalling omwille van het hypothetische risico van cardiovasculaire en renale effecten en onvoldoende klinische ervaring. Bij oudere zuigelingen kan het gebruik van Enalapril/Lercanidipine Krka bij een moeder die borstvoeding geeft,

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

worden overwogen indien deze behandeling noodzakelijk is voor de moeder en het kind wordt opgevolgd voor bijwerkingen.

Lercanidipine

Het is niet bekend of lercanidipine/metaboliëten worden uitgescheiden in de moedermelk. Een risico voor de pasgeborenen/zuigelingen kan niet uitgesloten worden. Lercanidipine mag niet gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

Enalapril en lercanidipine

Als gevolg, mag Enalapril/Lercanidipine Krka niet gebruikt worden tijdens de periode van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met lercanidipine. Omkeerbare biochemische veranderingen van het kopje van het spermatozoön die de fecundatie kunnen verminderen, zijn waargenomen bij patiënten die kanaalblokkers gebruiken.

In gevallen waarbij herhaalde malen de IVF behandeling mislukte, en waarvoor geen andere verklaring is gevonden, dient de mogelijkheid van calcium kanaal blokkers in overweging genomen te worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Enalapril/Lercanidipine Krka heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Voorzichtigheid is echter geboden omdat duizeligheid, krachteloosheid, vermoeidheid en zelden slaperigheid kunnen optreden (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Enalapril/Lercanidipine Krka werd onderzocht in vijf dubbelblind gecontroleerde klinische studies en in twee lange termijn open-label extensie fasen. In totaal hebben 1141 patiënten enalapril/lercanidipine gekregen. De bijwerkingen waargenomen met de combinatietherapie zijn dezelfde die reeds zijn waargenomen bij een of meer bestanddelen afzonderlijk. De meest gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling met enalapril/lercanidipine waren hoesten (4,03%), duizeligheid (1,67%) en hoofdpijn (1,67%).

Samenvattende tabel van bijwerkingen

In onderstaande tabel zijn gerapporteerde bijwerkingen in gecontroleerde klinische studies met enalapril/lercanidipine waarvoor een redelijk oorzakelijk verband bestaat, opgelijst volgens de MedDRA System Organ Class classificatie en frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Frequentie Systeem/orgaanklasse	Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$ tot $<$	Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$)
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>		Trombocytopenie	Verlaagde hemoglobine
<i>Immuunsysteem aandoeningen</i>			Overgevoeligheid

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>		Hyperkaliëmie	
<i>Psychische stoornissen</i>		Angst	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Duizeligheid, hoofdpijn	Posturale duizeligheid,	
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>		Draaierigheid	Oorsuizen
<i>Hartaandoeningen</i>		Hartkloppingen tachycardie	
<i>Bloedvataandoeningen</i>		Blozen, hypotensie	Circulatoire collaps
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Hoest		Droge keel, orofaryngeale pijn
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>		Pijn boven in het abdomen, constipatie Misselijkheid	Dyspepsie, lipoeedeem, tongstoornis, diarree, droge mond, gingivitis
<i>Lever- en galaandoeningen</i>		ALT verhoogd, AST verhoogd	
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>		Erytheem	Angio-oedeem, zwelling in het gelaat, dermatitis, huiduitslag, urticaria
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>		Artralgie	
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>		Pollakisurie	Nocturie, polyurie
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoening</i>			Erectiele dysfunctie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>		Asthenie, vermoeidheid, het warm hebben, perifeer oedeem	

Bijwerkingen die voorkomen bij een enkele patiënt worden opgenomen onder de frequentie zelden.

Additionele informatie over individuele bestanddelen.

Bijwerkingen gemeld met een van de afzonderlijke componenten (enalapril of lercanidipine) kunnen eveneens potentiële bijwerkingen zijn met enalapril/lercanidipine, zelfs als ze niet waargenomen worden in klinische studies tijdens de post-marketing periode.

Enalapril afzonderlijk

De gerapporteerde bijwerkingen voor enalapril zijn onder andere:

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: anemie (met inbegrip van aplastische en hemolytische vormen)

Zelden: neutropenie, dalingen in hemoglobine, dalingen in hematocriet, trombocytopenie, agranulocytose, beenmergsuppressie, pancytopenie, lymfadenopathie, auto-immuunziekten

Endocriene aandoeningen:

Niet bekend: syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Soms: hypoglykemie (zie rubriek 4.4)

Psychische aandoeningen

Vaak: depressie

Soms: verwardheid, slapeloosheid, zenuwachtigheid

Zelden: abnormaal dromen, slaapstoornissen.

Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer vaak: duizeligheid

Vaak: hoofdpijn, syncope, smaakstoornis

Soms: slaperigheid, paresthesie, vertigo

Oogaandoeningen:

Zeer vaak: wazig zien

Oor- en labyrintaandoeningen:

Soms: Tinnitus

Hartaandoeningen:

Vaak: pijn op de borst, hartritmestoornissen, angina pectoris, tachycardie

Soms: hartkloppingen, myocardinfarct of cerebrovasculair accident*, eventueel secundair aan overmatige hypotensie bij patiënten met hoog risico (zie rubriek 4.4)

* De incidentie was vergelijkbaar met deze in placebo- en actieve controlegroepen in klinische studies.

Vaataandoeningen

Vaak: hypotensie (inclusief orthostatische hypotensie)

Soms: blozen, orthostatische hypotensie

Zelden: het fenomeen van Raynaud

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer vaak: hoest

Vaak: dyspneu

Soms: rinorroe, keelpijn en heesheid, bronchospasme/astma

Zelden: longinfiltratie, rhinitis, allergische alveolitis/eosinofiele pneumonie

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer vaak: misselijkheid

Vaak: diarree, buikpijn, smaakstoornis

Soms: ileus, pancreatitis, braken, dyspepsie, constipatie, anorexie, geïrriteerde maag, droge mond, ulcus pepticus

Zelden: stomatitis/aften, ontsteking van de tong

Zeer zelden: intestinaal angio-oedeem

Lever- en galaandoeningen:

Zelden: leverinsufficiëntie, hepatitis ofwel hepatocellulaire of cholestatistische hepatitis inclusief

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

hepatische necrose, cholestase (inclusief geelzucht)

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: uitslag, overgevoeligheid, angioneurotisch oedeem: angioneurotisch oedeem van het gezicht, extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of larynx zijn gemeld (zie rubriek 4.4)

Soms: hyperhidrose, pruritus, urticaria, alopecia

Zelden: multiform erytheem, syndroom van Stevens-Johnson, exfoliatieve dermatitis, toxische epidermale necrolyse, pemphigus

Er is melding gemaakt van een symptomencomplex dat enkele of alle van de volgende verschijnselen kan omvatten: koorts, serositis, vasculitis, myalgie/myositis, artralgie/artritis, positief voor antinucleaire antilichamen (ANA), een verhoogde erythrocyten bezinkingssnelheid (ESR), eosinofilie en leukocytose. Uitslag, lichtgevoeligheid en andere dermatologische verschijnselen kunnen optreden.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Soms: spierkrampen.

Nier- en urinewegaandoeningen:

Soms: nierfunctiestoornissen, nierfalen, proteïnurie

Zelden: oligurie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Soms: impotentie

Zelden: gynaecomastie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer vaak: asthenie

Vaak: vermoeidheid

Soms: malaise, koorts

Onderzoeken:

Vaak: hyperkaliëmie, verhoogd serumcreatinine

Soms: verhoogd bloedureumgehalte, hyponatriëmie

Zelden: verhoogde leverenzymen, verhoogd serumbilirubine.

Lercanidipine afzonderlijk

De vaakst gerapporteerde bijwerkingen tijdens klinische studies en uit post-marketing ervaring zijn perifeer oedeem, hoofdpijn, blozen, tachycardie en hartkloppingen.

Immuunsysteemaandoeningen:

Zelden: overgevoeligheid

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: hoofdpijn

Soms: duizeligheid

Zelden: slaperigheid, syncope

Hartaandoeningen:

Vaak: tachycardie, hartkloppingen

Zelden: angina pectoris

Bloedvataandoeningen:

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Vaak: blozen
Zelden: hypotensie

Maagdarmstelselaandoeningen:

Soms: misselijkheid, spijsverteringsstoornissen, buikpijn boven
Zelden: braken, diarree
Niet bekend: gingivale hypertrofie¹, peritoneaal troebel vocht¹

Lever- en galaandoeningen:

Niet bekend: verhoging in serumspiegels van hepatische transaminasen¹.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms: uitslag, pruritus
Zelden: urticaria
Niet bekend: angio-oedeem¹

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:

Soms: myalgie

Nier- en urinewegaandoeningen:

Soms: polyurie
Zelden: pollakiurie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: perifeer oedeem
Soms: asthenie, vermoeidheid
Zelden: pijn in de borstkas

¹Bijwerkingen via spontane meldingen gerapporteerd vanuit wereldwijde post-marketing ervaringen. Sommige dihydropyridines kunnen in zeldzame gevallen leiden tot precordiale pijn op de borst of angina pectoris. Zeer zelden kunnen patiënten met bestaande angina pectoris een verhoogde frequentie, duur of ernst van de aanvallen ervaren. Geïsoleerde gevallen van myocard infarct kunnen voorkomen.

Lercanidipine blijkt geen nadelige werking te hebben op bloedsuiker of serum lipide spiegels.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Tijdens post-marketing ervaring werden sommige gevallen van opzettelijke overdosering waarbij hospitalisatie nodig was, gerapporteerd bij toediening van enalapril/lercanidipine bij doseringen van

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

100 tot 1000 mg elk. De gerapporteerde symptomen (verlaagde systolische bloeddruk, bradycardie, rusteloosheid, slaperigheid en pijn aan de zijde) kunnen ook te wijten zijn aan de gelijktijdige toediening van hoge doseringen van andere geneesmiddelen (bv. β -blokkers).

Symptomen van overdosering met enalapril en lercanidipine alleen:

De opvallendste tekenen van overdosering die tot op heden zijn gemeld met enalapril, zijn uitgesproken hypotensie (die ongeveer zes uur na inname van de tabletten begint), tegelijkertijd met blokkade van het renine- angiotensinesysteem, en stupor.

Symptomen in samenhang met een overdosering van ACE-remmers zijn mogelijk circulatoire shock, verstoring van de elektrolytenbalans, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, hartkloppingen, bradycardie, duizeligheid, angst en hoest. Er zijn na inname van respectievelijk 300 en 440 mg enalapril serumenalaprilconcentraties waargenomen die 100 en 200 maal hoger waren dan gebruikelijk zijn na therapeutische doses.

Net zoals bij andere dihydropyridines kan het worden verwacht dat een overdosering met lercanidipine een excessieve perifere vasodilatatie veroorzaakt met duidelijke hypotensie en reflextachycardie. Bij zeer hoge doses kan de perifere selectiviteit echter verloren gaan, wat bradycardie en een negatief inotropisch effect veroorzaakt. De meest voorkomende bijwerkingen geassocieerd met overdosering zijn hypotensie, duizeligheid, hoofdpijn en hartkloppingen.

Behandeling in geval van overdosering met enalapril en lercanidipine alleen:

De aanbevolen behandeling voor overdosering met enalapril is een intraveneus infuus met een fysiologische zoutoplossing. Wanneer hypotensie optreedt, dient de patiënt in de shock-positie te worden gelegd. Indien beschikbaar kan behandeling met een angiotensine-II-infusie en/of intraveneuze catecholamines worden overwogen. Als het middel kort tevoren is ingenomen, moeten maatregelen worden genomen om enalaprilmaleaat te verwijderen (b.v. braken, maagspoeling, toedienen van absorbentia, en natriumsulfaat). Enalapril kan door hemodialyse uit de bloedsomloop worden verwijderd (zie rubriek 4.4). Bij therapieresistente bradycardie is behandeling met een pacemaker aangewezen. De vitale functies, serumelektrolyten en creatinineconcentraties moeten permanent worden gevolgd.

Bij lercanidipine vereist klinisch significante hypotensie actieve cardiovasculaire ondersteuning, waaronder frequente monitoring van hart- en ademhalingsfunctie, verhoging van extremiteiten en aandacht voor het circulatievloeistofvolume en de urineproductie.

Met het oog op het langdurige farmacologische effect van lercanidipine is het van groot belang dat de cardiovasculaire toestand van de patiënten die teveel lercanidipine hebben ingenomen, gedurende minimaal 24 uur wordt gecontroleerd. Omdat het product een hoge eiwitbinding heeft, is dialyse waarschijnlijk niet effectief. Patiënten bij wie een matige tot ernstige intoxicatie wordt verwacht moeten in een high-care omgeving worden geobserveerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: ACE-remmers en calcium kanaalblokkerende middelen: enalapril en lercanidipine

ATC code: C09BB02

Enalapril/Lercanidipine Krka is een vaste combinatie van een ACE-remmer (enalapril 10 mg) en een

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

calcium kanaal antagonist (lercanidipine).

Enalapril

Enalapril maleaat is het maleaatzout van enalapril, een derivaat van twee aminozuren, L-alanine en L-proline. Het angiotensineconversie-enzym (ACE) is een peptidyl-dipeptidase, dat de omzetting van angiotensine I in de vasopressor angiotensine II katalyseert. Na absorptie wordt enalapril tot enalapriilaat gehydrolyseerd, dat het ACE inhibeert. Inhibitie van het ACE leidt tot een vermindering van angiotensine II in het plasma, dat zorgt voor een verhoogde plasmarenineactiviteit (door inhibitie van de negatieve terugkoppeling van het vrijkomen van renine) en een verminderde aldosteronsecretie.

Aangezien ACE identiek is aan kininase II, kan enalapril ook de afbraak van bradykinine, een krachtig vasodepressorpeptide, blokkeren. De rol die dit mechanisme op de therapeutische effecten van enalapril speelt, is nog niet duidelijk.

Hoewel het mechanisme waardoor enalapril de bloeddruk verlaagt voornamelijk wordt toegeschreven aan de onderdrukking van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, heeft enalapril ook bij patiënten met een laag reninegehalte een bloeddrukverlagend effect.

Het toedienen van enalapril aan hypertensieve patiënten vermindert de bloeddruk zowel in liggende als in staande houding zonder een significante verhoging van de hartfrequentie.

Symptomatische posturale hypotensie komt zelden voor. Bij sommige patiënten kan het enkele weken van behandeling duren tot een optimale bloeddrukverlaging is bereikt. Het abrupt stoppen met enalapril gaat niet gepaard met een snelle stijging van de bloeddruk.

Een effectieve remming van de ACE-activiteit treedt gewoonlijk 2 tot 4 uur na orale toediening van een éénmalige dosis enalapril op. De bloeddrukverlagende werking zet gewoonlijk na een uur in, waarbij de maximale bloeddrukverlaging 4 tot 6 uur na toediening wordt bereikt. De werkingsduur is dosisafhankelijk. In de aanbevolen doses blijken de antihypertensieve en hemodynamische effecten echter minstens 24 uur aan te houden.

In hemodynamisch onderzoek bij patiënten met essentiële hypertensie ging de bloeddrukverlaging gepaard met een vermindering van de perifere arteriële weerstand met een verhoging van het hartminuutvolume en weinig of geen verandering van de hartfrequentie. Na toediening van enalapril was er een verhoging van de nierdoorbloeding, terwijl de glomerulaire filtratiesnelheid ongewijzigd bleef. Er waren geen tekenen van natrium- of waterretentie. Echter bij patiënten met een voor de behandeling bestaande lage glomerulaire filtratiesnelheid nam de snelheid gewoonlijk toe.

In kortdurende klinische studies bij diabetici en niet-diabetici met een nieraandoening werd na inname van enalapril een afname gezien van de albuminurie en urine-excretie van IgG en totaal eiwit.

Twee grote gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone en in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs nephropathy in diabetes)) hebben het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer onderzocht met een angiotensine II receptor blokker.

ONTARGET was een studie uitgevoerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen, of type 2 diabetes mellitus met bewezen eindorgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en diabetische nefropathie. Deze studies hebben geen significant gunstig effect op renale en / of cardiovasculaire sterfte uitkomsten en, terwijl er een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acuut nierfalen en / of hypotensie in vergelijking met monotherapie werd waargenomen. Gezien de vergelijkbare farmacodynamische eigenschappen, zijn deze resultaten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II receptor blokkers.

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers mogen daardoor niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in type 2 diabetes using Cardiovascular and Renal Disease endpoints) was een studie ontworpen om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan een standaard behandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II receptor blokker bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en chronische nierziekte te testen, cardiovasculaire aandoeningen, of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een hoger risico op ongunstige gevolgen. Cardiovasculaire sterfte en beroerte kwamen zowel numeriek vaker voor in de aliskiren groep dan in de placebogroep en de bijwerkingen en ernstige bijwerkingen van belang (hyperkaliëmie, hypotensie en nierfunctiestoornissen) werden vaker gemeld bij de aliskiren groep dan in de placebogroep.

Lercanidipine

Lercanidipine is een calciumantagonist uit de dihydropyridinegroep die de instroom van calcium door het membraan in de hartspier en in glad spierweefsel verhindert. Het antihypertensieve werkingsmechanisme van lercanidipine kan verklaard worden door een direct relaxerend effect op de gladde spieren van de vaatwand, waardoor de totale perifere weerstand daalt. Door zijn hoge membraanverdelingscoëfficiënt, heeft lercanidipine een verlengde bloeddrukverlagende werking en heeft het geen negatief inotroop effect, dankzij een hoge vasculaire selectiviteit.

De vasodilatatie, die wordt veroorzaakt door lercanidipine, treedt geleidelijk in, waardoor bij hypertensieve patiënten zelden een acute hypotensie met reflextachycardie optreedt.

Zoals bij andere asymmetrische 1,4-dihydropyridines wordt de antihypertensieve werking vooral veroorzaakt door de (S)-enantiomeer.

Enalapril/lercanidipine

De combinatie van deze stoffen heeft een additief antihypertensief effect, waardoor de bloeddruk sterker wordt verlaagd dan door elk component afzonderlijk.

In een additionele, dubbelblinde, pivotale fase-III klinische studie, uitgevoerd bij 342 patiënten die therapieresistentie vertoonden voor lercanidipine 10 mg (gedefinieerd als diastolische bloeddruk in zittende positie (SDBP) 95-114 en systolische bloeddruk in zittende positie (SSBP) 140-189 mmHg), was de verlaging van de SSBP 5,4 mmHg groter met de combinatie enalapril 10 mg/lercanidipine 10 mg dan met lercanidipine 10 mg alleen na 12 weken dubbelblinde behandeling (- 7,7 mm Hg versus - 2,3 mm Hg, $p < 0,001$). Ook de verlaging van de SDBP was 2,8 mmHg groter met de combinatie vergeleken met de monotherapie (-7,1 mm Hg versus -4,3 mm Hg, $p < 0,001$).

Het aantal responders was significant hoger bij de combinatie dan bij monotherapie: 41% versus 24% ($p < 0,001$) voor de SSBP en 35% versus 24% ($p = 0,032$) voor de SDBP. Een significant hoger percentage van patiënten op combinatietherapie bereikte een genormaliseerde SSBP (39% versus 22%, $p < 0,001$) en SDBP (29% versus 19%, $p = 0,023$), vergeleken met patiënten op monotherapie.

In het open-label lange termijn vervolgonderzoek was een titratie naar de combinatie enalapril 20 mg/lercanidipine 10 mg toegestaan indien de bloeddruk $> 140/90$ mm Hg bleef: titratie vond plaats bij 133/221 patiënten en SDBP normaliseerde na titratie bij 1/3 van deze gevallen.

In een additionele, dubbelblinde, pivotale fase-3 klinische studie, uitgevoerd bij 327 patiënten die therapieresistentie vertoonden voor enalapril 20 mg (gedefinieerd als SDBP 95-114 mmHg en SSBP 140-189 mmHg), bereikten patiënten met enalapril 20 mg/lercanidipine 10 mg een significant grotere verlaging van de SSBP dan deze met monotherapie (-9,8 versus -6,7 mm Hg, $p = 0,013$) en voor SDBP (-9,2 versus -7,5 mmHg, $p = 0,015$). Het aantal responders was niet significant hoger met combinatie therapie dan met monotherapie (53% versus 43%, $p = 0,076$ voor SDBP en 41% versus 33%, $p = 0,116$ voor SSBP) en een niet significant hoger percentage patiënten onder combinatie therapie ervoeren een normalisatie van SDBP (48% versus 37%, $p = 0,055$) en van SSBP (33% versus 28%, $p = 0,325$) vergeleken met patiënten op monotherapie.

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

In een placebo en een actief gecontroleerde gerandomiseerde dubbelblinde studie met factorieel ontwerp, uitgevoerd op 1039 patiënten met matige hypertensie (gedefinieerd als SDBP op kantoor 100-109 mmHg, SSBP < 180 mmHg en DBP thuis $\geq$ 85 mmHg thuis), patiënten op enalapril 20 mg/ lercanidipine 20 mg hadden significant grotere verminderingen van de SDBP en SSBP thuis en op kantoor vergeleken met placebo ($p < 0,001$). Klinisch relevante verschillen in de verandering van de baseline SSBP op kantoor waargenomen tussen combinatietherapie 20 mg/20 mg (-15,2 mmHg, $n = 113$) vergeleken met enalapril 20 mg (-11,3 mmHg, $p = 0,004$, $n = 113$) of lercanidipine 20 mg alleen (-13,0 mmHg, $p = 0,092$, $n = 113$). Gelijkaardig werden er klinisch relevante verschillen in de verandering van de baseline SSBP op kantoor waargenomen tussen combinatietherapie 20 mg/20 mg (-19,2 mmHg) vergeleken met lercanidipine 20 mg (-13,00 mmHg, $p = 0,002$) of enalapril 20 mg alleen (-15,3 mmHg, $p = 0,055$). Klinisch relevante verschillen werden ook waargenomen in SBP en DBP thuis. Een significante toename in aantal responders voor SDBP (75%) en SSBP (71%) werd waargenomen met combinatietherapie 20 mg/20 mg over placebo ($p < 0,001$) en beide monotherapieën ($p < 0,01$). Normalisatie van de bloeddruk was bereikt bij een hoger percentage van patiënten behandeld met de combinatietherapie 20 mg/20 mg (42%) dan met placebo (22%).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn geen farmacokinetische interacties waargenomen bij gelijktijdige toediening van enalapril en lercanidipine.

Farmacokinetiek van enalapril

Absorptie

Oraal enalapril wordt snel geabsorbeerd waarbij binnen één uur maximale serumconcentraties van enalapril optreden. Uitgaande van de in de urine teruggevonden hoeveelheden is de absorptie van oraal enalapril ongeveer 60 %. De absorptie van enalapril via orale weg wordt niet beïnvloed door aanwezigheid van voedsel in het maagdarmkanaal.

Distributie

Na absorptie wordt oraal enalapril snel en grotendeels gehydrolyseerd tot enalapriilaat, een krachtige remmer van ACE. De piekplasmaconcentratie van enalapriilaat treden 3 tot 4 uur na een orale dosis van enalaprilmaleaat op.

De effectieve halfwaardetijd voor accumulatie van enalapriilaat na meerdere doses van oraal enalapril is 11 uur. Bij personen met een normale nierfunctie, werden de steady-state enalapriilaatserumconcentraties bereikt na vier dagen van de behandeling.

In het bereik van therapeutische relevante doseringen, is de humane plasmaproteïne binding van enalapril niet hoger dan 60%.

Biotransformatie

Behalve de omzetting in enalapriilaat is er geen aanwijzing dat enalapril in belangrijke mate wordt gemetaboliseerd.

Eliminatie

De uitscheiding van enalapriilaat vindt voornamelijk renaal plaats. De belangrijkste bestanddelen in de urine zijn enalapriilaat, dat ongeveer 40 % van de dosis uitmaakt en onveranderd enalapril (ongeveer 20%).

Een verminderde nierfunctie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de blootstelling aan enalapril en enalapriilaat verhoogd. Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 40-60 ml/min) was de AUC van

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

enalapriilaat in de steady state, na toediening van 5 mg eenmaal daags, ongeveer twee keer zo hoog als bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring $\leq$ 30 ml/min) was de AUC ongeveer 8x verhoogd. Bij deze mate van nierinsufficiëntie is de effectieve halfwaardetijd van enalapriilaat, na herhaalde doses enalaprilmaleaat, verlengd en de tijd tot het bereiken van de steady state is vertraagd (zie rubriek 4.2).

Enalapriilaat kan door hemodialyse uit de algemene circulatie worden verwijderd. De dialyseklaring is 62 ml/min.

Borstvoeding

Na een enkelvoudige orale dosis van 20 mg bij vijf postpartale vrouwen bedroeg de piekconcentratie van enalapril in de melk 1,7 $\mu\text{g/l}$ (bereik 0,54 tot 5,9 $\mu\text{g/l}$) 4 tot 6 uur na toediening. De gemiddelde enalapriilaat concentratie bedroeg 1,7 $\mu\text{g/l}$ (bereik 1,2 tot 2,3 $\mu\text{g/l}$); de pieken werden op verschillende tijdstippen bereikt over de periode van 24 uur. Op basis van de gegevens over de piekconcentraties in de melk, zou de maximale opname bij een uitsluitend met moedermelk gevoede zuigeling 0,16% bedragen van de voor maternaal gewicht gecorrigeerde dosering. Bij een vrouw die gedurende 11 maanden dagelijks oraal 10 mg enalapril had ingenomen, bedroeg de piekconcentratie van enalapril in de melk 2 $\mu\text{g/l}$ 4 uur na toediening en de piekconcentratie van enalapriilaat bedroeg 0,75 $\mu\text{g/l}$ ongeveer 9 uur na toediening. De totale hoeveelheid enalapril en enalapriilaat die tijdens de periode van 24 uur in de melk werd gemeten, bedroeg respectievelijk 1,44 $\mu\text{g/l}$ en 0,63 $\mu\text{g/l}$. De enalapriilaatconcentraties in de melk waren onopspoorbaar ($<0,2 \mu\text{g/l}$) 4 uur na een enkelvoudige dosis enalapril 5 mg bij één moeder en 10 mg bij twee moeders; de enalaprilconcentraties werden niet bepaald.

Farmacokinetiek van lercanidipine

Absorptie

Lercanidipine wordt volledig geabsorbeerd na orale toediening en piekplasmaconcentraties worden 1,5 tot 3 uur na toediening bereikt.

De twee enantiomeren van lercanidipine vertonen een vergelijkbaar plasmaspiegelprofiel: de tijd nodig om piekplasmaconcentratie te bereiken is gelijk, de piekplasmaconcentratie en de AUC zijn gemiddeld 1,2 maal hoger voor de (S)-enantiomeer en de eliminatiehalfwaardetijden van beide enantiomeren zijn nagenoeg gelijk. Er is geen in-vivo-interconversie van de enantiomeren waargenomen.

Als gevolg van het hoge first-pass metabolisme is de absolute biologische beschikbaarheid van lercanidipine, oraal toegediend aan niet-nuchtere patiënten ongeveer 10%. Dit wordt echter gereduceerd tot 1/3 wanneer toegediend aan gezonde vrijwilligers onder nuchtere condities.

De orale beschikbaarheid van lercanidipine stijgt met een factor 4 wanneer lercanidipine binnen 2 uur na een maaltijd met een hoog vetgehalte wordt ingenomen. Lercanidipine dient dan ook voor de maaltijd te worden ingenomen.

Distributie

Er vindt snelle en omvangrijke verdeling vanuit het plasma naar de weefsels en organen plaats.

Meer dan 98 % van het lercanidipine wordt aan plasma-eiwitten gebonden. Aangezien de plasma-eiwitspiegels verlaagd zijn bij patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen, kan de vrije fractie van lercanidipine verhoogd zijn.

Biotransformatie

Lercanidipine ondergaat een omvangrijke metabole omzetting via CYP3A4. Onveranderd lercanidipine wordt niet teruggevonden in de urine of feces. Het wordt vooral omgezet in inactieve

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

metabolieten, en ongeveer 50 % van de dosis wordt in de urine uitgescheiden.

Uit "in vitro" experimenten met humane levermicrosomen bleek dat lercanidipine in enige mate CYP3A4 en CYP2D6 remt in concentraties die respectievelijk 160 en 40 maal hoger zijn dan de piekconcentraties die bereikt worden in het plasma na een dosis van 20 mg.

Daarnaast bleek uit interactiestudies bij de mens dat met lercanidipine als comedicaatie de plasmaspiegels van midazolam, een referentiesubstraat voor CYP3A4, en metoprolol, een referentiesubstraat voor CYP2D6, niet veranderden. Op grond hiervan wordt er bij therapeutische doses geen remming verwacht van de biotransformatie van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP3A4 en CYP2D6.

Eliminatie

De eliminatie geschiedt in hoofdzaak via biotransformatie.

Een gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van 8-10 uur werd berekend. De therapeutische werkzaamheid duurt 24 uur, als gevolg van de sterke binding aan de lipidenmembranen. Accumulatie na herhaalde toediening trad niet op.

Lineariteit/niet-lineariteit

Orale toediening van lercanidipine leidt tot plasmaspiegels van lercanidipine die niet direct evenredig zijn met de dosering (niet-lineaire kinetiek). Na 10, 20 of 40 mg zijn piekplasmaspiegels waargenomen in de verhouding 1:3:8 en oppervlakten onder de plasmaconcentratietijdcurves in de ratio 1:4:18, wat wijst op een progressieve verzadiging van het first-pass metabolisme. De biologische beschikbaarheid stijgt dan ook met toenemende doseringen.

Speciale populaties

Bij ouderen en bij patiënten met milde tot matige nierfunctiestoornissen of met milde tot matige leverstoornissen vertoonde het farmacokinetische gedrag van lercanidipine geen afwijkingen ten opzichte van de gemiddelde patiëntenpopulatie. Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen of dialyse-afhankelijke patiënten werden hogere spiegels (ongeveer 70%) van het middel gevonden. Bij patiënten met matige tot ernstige leverstoornissen is de systemische biologische beschikbaarheid van lercanidipine waarschijnlijk verhoogd, daar het middel normaal extensief in de lever wordt gemetaboliseerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Enalapril/lercanidipine combinatie

De mogelijke toxiciteit van de vaste combinatie van enalapril en lercanidipine is in ratten onderzocht na orale toediening tot drie maanden en in twee genotoxiciteitsstudies. De combinatie gaf geen aanleiding tot het wijzigen van het toxicologische profiel van de twee afzonderlijke bestanddelen.

De volgende gegevens zijn beschikbaar voor de twee afzonderlijke bestanddelen enalapril en lercanidipine.

Enalapril

Uit het niet-klinisch onderzoek blijkt geen specifiek gevaar voor mensen, vastgesteld in conventionele onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie, herhaalde doses toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Onderzoek naar reproductietoxiciteit maakt aannemelijk dat enalapril geen effect heeft op de

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

vruchtbaarheid en de voortplanting bij ratten en niet teratogeen is. In een onderzoek waarin wijfjesratten voor de paring en gedurende de zwangerschap enalapril kregen toegediend, werd een verhoogde incidentie van sterfte van de nakomelingen tijdens de lactatie gezien. De stof blijkt de placenta te passeren en over te gaan in de moedermelk. Van ACE-inhibitoren, als klasse, is aangetoond dat zij aanleiding geven tot bijwerkingen in de late fase van de foetale ontwikkeling, resulterend in foetale sterfte en aangeboren effect, in het bijzonder, op de schedel. Foetotoxiciteit, intra-uteriene groeiremming en een gesloten ductus arteriosus zijn ook waargenomen. Men denkt deze afwijkingen in de ontwikkeling gedeeltelijk toe te kunnen schrijven aan een direct effect van ACE-remmers op het foetale angiotensine-systeem en gedeeltelijk aan ischemie als gevolg van maternale hypotensie en een afname van de foetale-placentale doorbloeding en de voorziening van zuurstof en voedingsstoffen aan de foetus.

Lercanidipine

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens, gebaseerd op conventionele studies naar veiligheid, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

De relevante effecten die zijn waargenomen bij langdurige studies met ratten en honden waren direct of indirect gerelateerd aan de bekende effecten van hoge doseringen Ca-antagonisten, die voornamelijk wijzen op een verhoogde farmacodynamische werking.

De vruchtbaarheid en de algemene voortplantingsfunctie van ratten waren onaangetast bij behandeling met lercanidipine, maar hoge doses veroorzaakten echter pre- en postimplantatieverliezen en vertragingen in de foetale ontwikkeling. Er waren geen aanwijzingen voor teratogene effecten bij ratten en konijnen, maar andere dihydropyridines zijn op dieren teratogeen gebleken. Lercanidipine wekte, na toediening van hoge doses (12 mg/kg/dag) tijdens het werpen, dystocie op.

De verdeling van lercanidipine en/of de metaboliëten in drachtige dieren noch de uitscheiding in de moedermelk zijn onderzocht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

povidon K30
maleïnezuur
natriumzetmeelglycolaat type A
lactosemonohydraat
natriumstearylumaraat

Filmomhulling

hypromellose
titaandioxide (E171)
talk
macrogol 6000

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (OPA/Al/PVC-Al): 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 of 100 filmomhulde tabletten in kartonnen dozen.

Blisterverpakking (OPA/Al/PVC-Al), calendar packs: 14, 28, 56 of 98 filmomhulde tabletten in kartonnen dozen.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE504071

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03/01/2017

Datum van laatste verlenging: 23/10/2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2022

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enalapril/Lercanidipine Krka 20 mg/10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg enalaprilmaleaat (overeenkomend met 15,29 mg enalapril) en 10 mg lercanidipinehydrochloride (overeenkomend met 9,44 mg lercanidipine).

Hulpstof met bekend effect: lactosemonohydraat

Elke filmomhulde tablet bevat 307 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

De filmomhulde tabletten zijn geel, rond, enigszins biconvex met schuine randen, met een tabletdiameter van 10 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gebracht door enalapril 20 mg alleen.

De vaste combinatie Enalapril/Lercanidipine Krka 20 mg/10 mg dient niet te worden gebruikt als initiële behandeling van hypertensie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gebracht door enalapril 20 mg alleen, kunnen naar een hogere dosering van enalapril worden getitreerd, of worden omgezet op een vaste combinatie Enalapril/Lercanidipine Krka 10 mg/10 mg.

Individuele dosis titratie met de bestanddelen kan worden aanbevolen. Wanneer er een klinische aanleiding voor bestaat, kan een directe overzetting van monotherapie naar de vaste combinatie worden overwogen.

De aanbevolen dosis bedraagt eenmaal daags een tablet, ten minste 15 minuten voor de maaltijd.

Speciale populaties:

Ouderen

De dosis is afhankelijk van de nierfunctie van de patiënt (zie rubriek 4.4: “Gebruik bij Nierfunctiestoornissen”).

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Nierfunctiestoornissen

Enalapril/Lercanidipine Krka is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctievermindering (creatinineklaring < 30 mg/min) of bij patiënten die gedialyseerd worden (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Bijzondere zorgvuldigheid is geboden wanneer een behandeling wordt gestart bij patiënten met milde tot matige nierfunctievermindering (creatinineklaring: 30-60 ml/min).

Leverfunctiestoornissen

Enalapril/Lercanidipine Krka is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctievermindering (creatinineklaring <30 mg/min). Bijzondere zorgvuldigheid is geboden wanneer een behandeling wordt gestart bij patiënten met milde tot matige leverfunctievermindering.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevant gebruik van Enalapril/Lercanidipine Krka in de pediatrische populatie voor de indicatie van hypertensie.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel:

- behandeling gebeurt bij voorkeur 's ochtends tenminste 15 minuten voor het ontbijt.
- dit product niet met pompelmoessap innemen (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Neem Enalapril/Lercanidipine Krka niet bij:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen (enalapril of lercanidipine) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor welke ACE-remmer of dihydropyridine calcium kanaal blokker dan ook.
- Een geschiedenis van angio-oedeem ten gevolge van eerdere behandeling met een ACE-remmer.
- Erfelijke of idiopathische angio-oedeem.
- tweede en derde trimester van de Zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Obstructie in het uitstroomkanaal van het linker ventrikel, met inbegrip van aortastenose.
- Onbehandelde decompensatio cordis.
- Instabiele angina pectoris of recent (binnen 1 maand) myocardinfarct.
- Ernstige nierfunctiestoornis (glomerulusfiltratiesnelheid < 30 ml/min) en bij patiënten die gedialyseerd worden.
- Ernstige leverfunctiestoornis.
- Gelijktijdig gebruik met:
 - sterke CYP3A4 remmers (zie rubriek 4.5)
 - cyclosporine (zie rubriek 4.5)
 - pompelmoes of pompelmoessap (zie rubriek 4.5).
- Het gelijktijdig gebruik van Enalapril/Lercanidipine Krka met aliskiren bevattende producten is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierfunctiestoornissen (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met Enalapril/Lercanidipine Krka mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Symptomatische hypotensie

Symptomatische hypotensie komt zelden voor bij ongecompliceerde hypertensieve patiënten. Bij hypertensieve patiënten die enalapril gebruiken, lijkt het waarschijnlijker dat er symptomatische

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

hypotensie optreedt, wanneer er bij de patiënt volume depletie is opgetreden, bijvoorbeeld door diuretica gebruik, een zout beperkt dieet, dialyse, diarree of braken (zie rubriek 4.5). Bij patiënten met hartfalen, al dan niet gepaard gaand met renale insufficiëntie, is symptomatische hypotensie waargenomen. Dit is het meest waarschijnlijk bij die patiënten met meer ernstige vormen van hartfalen, zoals blijkt uit het gebruik van hoge doseringen lisdiuretica, hyponatriëmie of functionele nierfunctiestoornissen. Bij deze patiënten dient de therapie te worden ingezet onder medische supervisie en de patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden bij iedere dosisaanpassing van enalapril en/of het diureticum. Dezelfde overwegingen zijn van toepassing op patiënten met ischemische hart- of cerebrovasculaire aandoeningen, bij wie een excessieve daling van de bloeddruk kan leiden tot een myocard infarct of een cerebrovasculair accident.

Wanneer er hypotensie optreedt, dient de patiënt op de rug te worden gelegd en, zonodig dient een intraveneus infuus met fysiologisch zout te worden toegediend. Een voorbijgaande hypotensieve respons is geen contra-indicatie voor verdere doses, die gewoonlijk zonder problemen kunnen worden gegeven wanneer de bloeddruk is toegenomen na volume expansie.

Bij sommige patiënten met hartfalen, en die een normale of lage bloeddruk hebben, kan een additionele bloeddrukdaling optreden met enalapril. Dit effect is voorzien en geen reden tot het staken van de behandeling. Wanneer hypotensie symptomatisch wordt, kan een dosisreductie en/of het staken van het diureticum en/of enalapril noodzakelijk zijn.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS)

Er zijn aanwijzingen dat het gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II receptor blokkers of aliskiren verhoogt het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen). Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerd gebruik van ACE-remmers, angiotensine II receptor blokkers of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als een dubbele blokkade behandeling absoluut noodzakelijk wordt geacht, moet dit alleen gebeuren onder toezicht van een specialist en onder frequente nauwkeurige controle van de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk. ACE-remmers en angiotensine II receptor blokkers mogen niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

Sick-sinus syndroom

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van lercanidipine door patiënten met het sick-sinus syndroom (zonder pacemaker).

Links ventriculaire functiestoornis

Hoewel in hemodynamisch gecontroleerd onderzoek werd aangetoond dat de ventrikelfunctie niet vermindert, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met stoornissen aan het linkerventrikel.

Ischemische hartaandoeningen

Er zijn aanwijzingen dat patiënten met ischemisch hart aandoeningen een verhoogd cardiovasculair risico lopen tijdens de behandeling met kortwerkende dihydropyridines. Ofschoon lercanidipine langwerkend is, wordt geadviseerd om voorzichtig te zijn bij deze patiënten.

In zeldzame gevallen, kunnen sommige dihydropyridines precordiale pijn of angina pectoris veroorzaken. In zeer zeldzame gevallen neemt bij patiënten met bestaande angina pectoris de frequentie, de duur of de ernst van deze aanvallen toe. Geïsoleerde gevallen van myocardinfarct kunnen waargenomen worden (zie rubriek 4.8).

Nierinsufficiëntie

Bijzondere voorzichtigheid is geboden met enalapril aan het begin van de behandeling van patiënten met milde tot matige nierfunctiestoornissen. Regelmatige controle van kalium en creatinine maken deel

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

uit van de normale medische praktijk voor deze patiënten.

Nierfalen is gemeld in samenhang met enalapril is vooral bij patiënten met ernstig hartfalen of onderliggende nierziekte, waaronder nierarteriostenose. Indien direct onderkend en passend behandeld, is nierfalen in samenhang met behandeling met enalapril meestal reversibel.

Sommige hypertensieve patiënten zonder duidelijke al bestaande nierziekte hebben verhogingen van bloed ureum en creatinine ontwikkeld wanneer enalapril gelijktijdig is gegeven met een diureticum. Vermindering van de dosering van enalapril en / of onderbreking van het diureticum kan nodig zijn. Deze situatie moet de mogelijkheid van onderliggende nierarteriostenose (zie rubriek 4.4, Renovasculaire hypertensie) te verhogen.

Renovasculaire hypertensie

Er is een verhoogde kans op hypotensie en nierinsufficiëntie wanneer patiënten met bilaterale nierarteriostenose of stenose van de arterie naar slechts één functionerende nier behandeld worden met ACE-remmers. Verlies van de nierfunctie kan optreden met slechts geringe veranderingen in het serumcreatinine. Bij deze patiënten moet de behandeling onder streng medisch toezicht worden gestart met lage doses, voorzichtige titratie en controle van de nierfunctie.

Niertransplantatie

Er is geen ervaring met het gebruik van lercanidipine of enalapril bij patiënten die recentelijk een niertransplantatie hebben ondergaan. Daarom wordt de behandeling met Enalapril/Lercanidipine Krka bij deze patiënten niet aanbevolen.

Peritoneale dialyse

Lercanidipine werd geassocieerd met de ontwikkeling van troebel peritoneaal effluent bij patiënten die peritoneale dialyse ondergaan. De troebelheid is het gevolg van een verhoogde triglyceridenconcentratie in het peritoneaal effluent. Hoewel het mechanisme onbekend is, heeft de troebelheid de neiging snel op te lossen na het staken van de behandeling met lercanidipine. Dit is een belangrijke associatie om te herkennen aangezien troebel peritoneaal effluent verkeerdelijk kan worden aanzien als infectieuze peritonitis wat kan leiden tot een onnodige ziekenhuisopname en empirische toediening van antibiotica.

Leverfalen

Het bloeddrukverlagend effect kan worden versterkt bij patiënten met leverfunctiestoornissen. In zeldzame gevallen, is een syndroom dat start met cholestatische geelzucht en onttaardt tot een fulminerende levernecrose (soms fataal) waargenomen bij een behandeling met ACE-remmers. Het mechanisme van dit syndroom is niet gekend. Patiënten bij wie zich geelzucht, of een aanzienlijke stijging van de leverenzymen ontwikkelt tijdens het gebruik van ACE-remmers, dienen te stoppen met ACE-remmers en dienen een adequate behandeling te krijgen.

Neutropenie/agranulocytose

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie zijn waargenomen bij patiënten die ACE-remmer gebruiken. Neutropenie is zeldzaam bij patiënten met een normale nierfunctie en zonder bijzondere risicofactoren. Enalapril dient met de grootst mogelijke voorzichtigheid te worden gebruikt door patiënten met collageen vaatlijden, die behandeld worden met immunosuppressiva, allopurinol, procaïnamide of wanneer er sprake is van meerdere van deze risicofactoren, in het bijzonder in geval van pre-existente nierfunctie vermindering. Ernstige infecties kwamen bij sommige van deze patiënten voor, die in een aantal gevallen niet reageerden op een intensieve antibiotische behandeling. Wanneer enalapril door deze patiënten wordt gebruikt, wordt geadviseerd om regelmatig de leukocyten te bepalen. Patiënten dienen te worden geïnstrueerd om ieder teken dat wijst op een infectie te melden aan hun arts.

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Overgevoeligheid/angioneurotisch oedeem

Angioneurotisch oedeem van het gezicht, extremiteiten, lippen, tong, glottis en / of larynx is gemeld bij patiënten die werden behandeld met ACE-remmers, waaronder enalapril. Dit kan op elk moment tijdens de behandeling optreden. In dergelijke gevallen moet enalapril onmiddellijk worden gestaakt en dient controle te worden gehouden om te zorgen voor een volledige verdwijning van de symptomen voorafgaand aan het ontslag van de patiënt. Zelfs in die gevallen waarbij alleen een zwelling van de tong is betrokken, zonder ademhalingsproblemen, kunnen patiënten een langdurige observatie vereisen gezien de behandeling met antihistaminica en corticosteroïden niet voldoende kan zijn.

Gelijktijdig gebruik van mTOR-remmers (bijvoorbeeld sirolimus, everolimus, temsirolimus) Patiënten die gelijktijdig met mTOR-remmers (bijvoorbeeld sirolimus-, everolimus-, temsirolimus-) therapie nemen, kunnen een verhoogd risico hebben op angio-oedeem (bijv. Zwelling van de luchtwegen of de tong, met of zonder ademhalingsstoornissen) (zie rubriek 4.5).

Zeer zelden zijn sterfgevallen gemeld als gevolg van angio-oedeem geassocieerd met larynxoedeem of tong oedeem. Patiënten met betrokkenheid van de tong, glottis of strottenhoofd zullen waarschijnlijk obstructie van de luchtwegen ondervinden, vooral die met een geschiedenis van chirurgie aan de luchtwegen. Waar sprake is van betrokkenheid van de tong, glottis of strottenhoofd, waar er waarschijnlijk obstructie van de luchtwegen zal optreden, zal de juiste therapie, die subcutane epinefrine oplossingen kunnen zijn 1: 1000 (0,3 ml tot 0,5 ml) en/of maatregelen om een open luchtweg te verzekeren, onmiddellijk moeten toegediend worden.

Bij negroïde patiënten wordt in vergelijking met niet-negroïde patiënten een hogere incidentie van angio-oedeem bij gebruik van ACE-remmers waargenomen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem die niet door een ACE-remmer is veroorzaakt, kunnen een hoger risico lopen op het ontwikkelen van angio-oedeem wanneer zij ACE-remmers gaan gebruiken (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op angio-oedeem. Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis Enalapril/Lercanidipine Krka worden gestart. Behandeling met Enalapril/Lercanidipine Krka mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of de tong, met of zonder ademhalingsproblemen) (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid is geboden bij het starten van een behandeling met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine bij een patiënt die een ACE-remmer gebruikt.

Anafylactoïde reacties gedurende desensitisatie met insecten gif

Levensbedreigende anafylactoïde reacties hebben zich zelden voorgedaan gedurende desensitisatiebehandeling tegen insecten gif en gelijktijdig gebruik van een ACE-remmer. Deze reacties kunnen worden voorkomen door tijdelijk het gebruik van de ACE-remmer te staken, voorafgaand aan iedere desensitisatie.

Anafylactoïde reacties gedurende LDL-afarese

Levensbedreigende anafylactoïde reacties hebben zich zelden voorgedaan tijdens een afarese van lipoproteïnen met een lage dichtheid (LDL-afarese) met dextraansulfaat en gelijktijdig gebruik van een ACE-remmers. Deze reacties kunnen worden voorkomen door tijdelijk het gebruik van de ACE-remmer te staken, voorafgaand aan iedere afarese.

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Hypoglycemie

Gedurende de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer, dient de bloedglucosespiegel van diabetici die insuline of orale antidiabetica gebruiken nauwgezet te worden gevolgd (zie rubriek 4.5)

Hoest

Hoest wordt in verband gebracht met het gebruik van ACE-remmers. Deze is niet productief en houdt aan tot de therapie gestaakt wordt. Hoest ten gevolge van ACE-remmers dient in overweging genomen te worden in de differentiaaldiagnose van hoest.

Chirurgie/anesthesie

Patiënten die een zware operatie ondergaan of geanesthetiseerd worden met middelen die de bloeddruk verlagen, remt enalapril de vorming van angiotensine II, dat anders wel gevormd zou worden door een compensatoire reninesecretie. Wanneer zich volgens dit mechanisme een hypotensie ontwikkelt, kan dit door middel van volume expansie gecorrigeerd worden.

Serumkalium

ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door onderdrukking van de vrijgifte van aldosteron. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect doorgaans niet significant. Risicofactoren voor de ontwikkeling van hyperkaliëmie zijn patiënten met nierinsufficiëntie, verslechtering van de nierfunctie, leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, bijkomende gebeurtenissen, in het bijzonder dehydratatie, acute cardiale decompensatie, metabole acidose en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, (bv spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kalium bevattende zoutvervangers; of patiënten die andere geneesmiddelen geassocieerd met verhoging van het serumkalium gebruiken (bijv. Heparine, trimethoprim of co-trimoxazole, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazole) en in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers. Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kalium bevattende zoutvervangers met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie kan leiden tot een significante verhoging van het serumkalium. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms fatale hartritmestoornissen veroorzaken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, waarbij de serumkaliumspiegels en de nierfunctie gemonitord moeten worden. Als gelijktijdig gebruik van enalapril en een van de bovengenoemde middelen noodzakelijk wordt geacht, moeten zij met voorzichtigheid worden gebruikt onder frequente controle van het serumkalium (zie rubriek 4.5).

Lithium

De combinatie van lithium en enalapril wordt in het algemeen niet aangeraden (zie rubriek 4.5).

CYP3A4 inducerende middelen

CYP3A4 inducerende middelen, zoals anti-epileptica (bijvoorbeeld fenytoïne, carbamazepine) en rifampicine kunnen de serumspiegels verlagen, zodat de effectiviteit van het geneesmiddel lager kan zijn dan verwacht (zie rubriek 4.5).

Verschillen in etniciteit

Evenals andere ACE-remmers, is enalapril blijkbaar minder effectief in het verlagen van de bloeddruk van negroïde patiënten als van niet-negroïde patiënten, mogelijk omdat plasma reninespiegels vaak lager zijn in de negroïde hypertensieve populatie.

Zwangerschap

Enalapril/Lercanidipine Krka is niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Tijdens de zwangerschap mag geen behandeling met ACE-remmers, zoals enalapril worden gestart. Tenzij verderzetting van de behandeling met ACE-remmers noodzakelijk wordt geacht, moeten patiënten die zwanger willen worden naar alternatieve bloeddrukverlagers worden

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

overgeschakeld waarvan aangetoond is dat ze veilig gebruikt kunnen worden tijdens de zwangerschap. Wanneer een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden gestaakt en moet indien nodig een alternatieve behandeling worden ingesteld (zie rubriek 4.3 en 4.6).

Het gebruik van lercanidipine is ook niet tijdens de zwangerschap of bij vrouwen die zwanger willen worden aanbevolen (zie rubriek 4.6).

Borstvoeding

Het gebruik van Enalapril/Lercanidipine Krka in de periode van het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.6).

Pediatrisch gebruik

De veiligheid en de effectiviteit van deze combinatie is niet aangetoond bij kinderen en adolescenten onder 18 jaar.

Alcohol

Alcohol dient te worden vermeden omdat dit het effect van bloedvatverwijdende antihypertensiva kan versterken.

Lactose

Enalapril/Lercanidipine Krka bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen Enalapril/Lercanidipine Krka niet te gebruiken.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het bloeddrukverlagende effect van Enalapril/Lercanidipine Krka kan worden versterkt door andere bloeddrukverlagende middelen zoals diuretica, beta-blokkers, α -blokkers en andere middelen.

Voorts zijn de volgende interacties waargenomen met een bestanddeel van het gecombineerde product.

Enalapril maleaat

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS)

Uit gegevens van klinische studies is gebleken dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteron-systeem (RAAS) door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II receptor blokkers of aliskiren wordt geassocieerd met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) vergeleken met het gebruik van een enkel RAAS werkend geneesmiddel (zie rubrieken 4,3, 4,4 en 5,1).

Kaliumsparende diuretica, kalium supplementen of kaliumbevattende zoutvervangers:

ACE-remmers verzwakken door diuretica geïnduceerd kaliumverlies. Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met Enalapril/Lercanidipine Krka worden behandeld.

Kaliumsparende diuretica (bijvoorbeeld spironolacton, triamteren of amiloride), kalium supplementen of kalium bevattende zoutvervangers kunnen leiden tot een aanzienlijke toename van het serumkalium. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van Enalapril/Lercanidipine

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Krka met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparende diureticum is zoals amiloride. Daarom wordt een combinatie van Enalapril/Lercanidipine Krka en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Wanneer gelijktijdig gebruik aan de orde is vanwege een aangetoonde hypokaliaemie, dienen deze met voorzichtigheid en onder regelmatige controle van het serumkalium te worden toegepast (zie rubriek 4.4).

Lithium

Een omkeerbare toename van de serumlithiumspiegels en toxische effecten zijn waargenomen bij gelijktijdig gebruik van lithium en ACE-remmers. Gelijktijdig gebruik met thiazidediuretica kan de lithiumspiegels verhogen en daarmee het risico op lithiumintoxicatie door ACE-remmers vergroten. Het gebruik van enalapril met lithium wordt daarom niet aanbevolen, echter in geval de combinatie nodig is, dienen de serumlithiumspiegels nauwgezet onder controle gehouden te worden (zie rubriek 4.4).

Antidiabetica

Er zijn aanwijzingen uit epidemiologische studies, dat het gelijktijdige gebruik van ACE-remmers en antidiabetica (insuline, orale antidiabetica) een versteking van de bloedglucose verlagende effect kunnen veroorzaken, met een risico op hypoglycemie. Het is blijkbaar waarschijnlijker dat deze gevallen in de eerste weken van de gecombineerde behandeling optreden en bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Diuretica (thiazide- of lisdiuretica)

Eerdere behandeling met hoge doses diuretica kan leiden tot volumedepletie en een risico op hypotensie wanneer een behandeling met enalapril wordt ingezet (zie rubriek 4.4). Het hypotensieve effect kan worden verminderd door het diureticum te staken, door de volumedepletie te corrigeren of zout te geven, of door de therapie met een lage dosis enalapril te starten.

Andere antihypertensiva

Gelijktijdig gebruik van deze middelen kan het hypotensieve effect van enalapril verhogen. Gelijktijdig gebruik met nitroglycerine en andere nitraten, of andere vasodilatoren, kan de bloeddruk verder verlagen.

Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2 (COX-2) inhibitoren

Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2 inhibitoren (COX-2 inhibitoren) kunnen het effect van diuretica en andere antihypertensieve geneesmiddelen verminderen. Bijgevolg kan het antihypertensief effect van angiotensine II-receptor antagonisten of ACE-inhibitoren afgezwakt worden door NSAID's inclusief selectieve COX-2 inhibitoren.

De gelijktijdige toediening van NSAID's (waaronder COX-2 inhibitoren) en angiotensine II-receptor antagonisten of ACE-inhibitoren oefent een additief effect uit op de toename in serum kalium en kan resulteren in een verslechtering van de nierfunctie. Deze effecten zijn meestal reversibel. In zeldzame gevallen kan acuut nierfalen optreden, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zoals ouderen of patiënten met volumedepletie, waaronder deze onder behandeling met diuretica). Bijgevolg dient de combinatie met voorzichtigheid toegediend te worden bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en aandacht moet besteed worden aan monitoring van de nierfunctie na opstarten van de gelijktijdige behandeling en periodiek erna.

Alcohol

Alcohol versterkt het hypotensieve effect van ACE-remmers.

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Tricyclische antidepressiva/neuroleptica/anesthetica/verdoovingsmiddelen

Gelijktijdig gebruik van bepaalde anesthetica, tricyclische antidepressiva en neuroleptica met ACE-remmers kan aanleiding geven tot een verdere verlaging van de bloeddruk (zie rubriek 4.4).

Sympathicomimetica

Sympathicomimetica kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers verminderen.

Acetylsalicylzuur, trombolitica en β -blokkers

Enalapril kan zonder problemen gelijktijdig met acetylsalicylzuur (in voor cardioprofylaxe geschikte dosering), trombolitica en β -blokkers gebruikt worden.

Sacubitril/valsartan

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd door dat dit het risico op angio-oedemen verhoogd (zie rubriek 4.3 en 4.4).

mTOR-remmers (bijvoorbeeld sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met mTOR-remmers (bijvoorbeeld sirolimus, everolimus, temsirolimus) kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Vildagliptin

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met vildagliptin kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedemen (zie rubriek 4.4).

Racecadotril

ACE inhibitoren (bijvoorbeeld perindopril) zijn gekend voor het veroorzaken van angio-oedemen. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met racecadotril (een geneesmiddel tegen acute diarree) kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedemen (zie rubriek 4.4).

Ciclosporine

Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en ciclosporine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Heparine

Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en heparine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Co-trimoxazol (trimethoprim / sulfamethoxazol)

Bij patiënten die gelijktijdig co-trimoxazol gebruiken (trimethoprim / sulfamethoxazol) kan een verhoogde risico op hyperkaliëmie voorkomen (zie rubriek 4.4).

Goud

Nitritoïde reacties (De symptomen omvatten blozen, misselijkheid, braken en hypotensie) zijn zelden waargenomen bij patiënten die tegelijkertijd een behandeling met injecteerbaar goud (natriumaurothiomaleaat) als een ACE-remmende behandeling, waaronder enalapril, ondergaan.

Lercanidipine

Contra-indicaties van gelijktijdig gebruik

CYP3A4-remmers

Aangezien lercanidipine is gekend door het enzym CYP3A4 te worden gemetaboliseerd, zullen gelijktijdig voorgeschreven CYP3A4-inducerende en -remmende middelen een invloed hebben op het metabolisme en excretie van lercanidipine

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Een interactiestudie met een sterke CYP3A4 remmer, ketoconazol, heeft aangetoond dat er een aanzienlijke toename van de plasmaspiegels van lercanidipine is (een 15-voudige toename van de oppervlakte onder de geneesmiddelconcentratie-tijd curve, AUC, en een 8-voudige toename van de C_{max} van de eutomeer S-lercanidipine). Het gelijktijdig voorschrijven van lercanidipine met sterke remmers van het CYP3A4 (b.v. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, erythromycine, troleandomycine) dient vermeden te worden (zie rubriek 4.3).

Cyclosporine

Cyclosporine en lercanidipine mogen niet gelijktijdig gebruikt moeten worden (zie rubriek 4.3).

Na gelijktijdige toediening van cyclosporine en lercanidipine werden voor beiden verhoogde plasmaspiegels waargenomen. Uit een studie in gezonde jonge vrijwilligers bleek dat wanneer cyclosporine 3 uur na inname van lercanidipine toegediend was, de plasmaspiegels van lercanidipine niet veranderden, terwijl de AUC van cyclosporine toenam met 27%. Echter, het gelijktijdig toedienen van lercanidipine met cyclosporine veroorzaakte een 3-voudige toename van de plasmaspiegels van lercanidipine en een toename van de AUC van cyclosporine met 21%.

Pompelmoes en pompelmoessap

Lercanidipine mag niet gelijktijdig met pompelmoes of pompelmoessap (grapefruitsap) gebruikt worden (zie rubriek 4.3).

Zoals ook voor andere dihydropyridines geldt, is lercanidipine gevoelig voor remming van het metabolisme door pompelmoes of grapefruitsap, met als gevolg een stijging van de systemische beschikbaarheid en een versterkt hypotensief effect.

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Alcohol

Gebruik van alcohol dient te worden vermeden, omdat dit het effect van bloedvatverwijdende antihypertensiva kan versterken (zie rubriek 4.4).

CYP3A4 inductoren

Bij het tegelijkertijd toedienen van lercanidipine en CYP3A4-inductoren, zoals anti-epileptica (b.v. fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine) en rifampicine is voorzichtigheid geboden omdat het antihypertensieve effect verminderd kan worden. De bloeddruk moet dan ook vaker dan gewoonlijk gecontroleerd worden.

Voorzorgsmaatregelen inclusief dosisaanpassing

CYP3A4 substraten

Er is voorzichtigheid geboden wanneer lercanidipine tegelijkertijd wordt voorgeschreven met andere CYP3A4 substraten, zoals terfenadine, astemizol, klasse-III-anti-arrhythmica zoals amiodaron, kinidine.

Digoxine

Bij gelijktijdige toediening van 20 mg lercanidipine aan patiënten die chronisch worden behandeld met β -methyl digoxine waren er geen tekenen van farmacokinetische interactie. Bij gezonde vrijwilligers die behandeld werden met digoxine na een dosering van 20 mg lercanidipine was een gemiddelde toename van 33% van de C_{max} van digoxine te zien, terwijl de AUC en de renale klaring niet significant veranderden. Patiënten die tegelijkertijd met digoxine worden behandeld, dienen klinisch goed te worden geobserveerd op tekenen van digoxinetoxiciteit.

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Midazolam

Wanneer lercanidipine, aan een dosis van 20 mg, gelijktijdig met midazolam p.o. toegediend werd aan oudere vrijwilligers, was de absorptie van lercanidipine toegenomen (met ongeveer 40%) en de snelheid van absorptie afgenomen (t_{max} was uitgesteld van 1,75 tot 3 uur). Midazolamconcentraties veranderden niet.

Metoprolol

Wanneer lercanidipine in combinatie met metoprolol, een β -blokker die voornamelijk door de lever geëlimineerd wordt, gegeven werd, veranderde de biologische beschikbaarheid van metoprolol niet. De biologische beschikbaarheid van lercanidipine nam echter met 50% af. Dit effect kan het gevolg zijn van de reductie van de hepatische bloedstroom, veroorzaakt door β -blokkers en kan dus ook voorkomen bij andere geneesmiddelen uit deze klasse. Desondanks kan lercanidipine veilig tegelijk met beta-adrenoceptor blokkerende geneesmiddelen gegeven worden.

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Cimetidine

Gelijktijdige toediening van 800 mg cimetidine per dag laat geen significante veranderingen van de plasmaspiegels van lercanidipine zien, maar bij hogere doseringen is voorzichtigheid geboden aangezien de biologische beschikbaarheid en het bloeddrukverlagende effect van lercanidipine kunnen toenemen.

Fluoxetine

Uit een interactiestudie met fluoxetine (een remmer van CYP2D6 en CYP3A4) uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers in de leeftijd van 65 $\pm$ 7 jaar (gemiddeld $\pm$ s.d.) is gebleken dat er geen klinisch relevante verandering van de farmacokinetiek van lercanidipine optrad.

Simvastatine

Bij een herhaaldelijke gelijktijdige toediening van een dosis van 20 mg lercanidipine met 40 mg simvastatine, werd de AUC van lercanidipine niet significant beïnvloed terwijl de AUC van simvastatine toenam met 56% en deze van zijn actieve metabool β -hydroxyzuur met 28%. Het is onwaarschijnlijk dat dergelijke veranderingen klinisch relevant zijn. Wanneer lercanidipine 's morgens toegediend wordt en simvastatine 's avonds, zoals aangegeven is voor dergelijk geneesmiddel is geen interactie te verwachten.

Warfarine

Gelijktijdige toediening van 20 mg lercanidipine aan gezonde vrijwilligers in nuchtere toestand veranderde de farmacokinetiek van warfarine niet.

Diuretica en ACE-inhibitoren

Lercanidipine werd veilig toegediend samen met diuretica en ACE-inhibitoren.

Andere geneesmiddelen die de bloeddruk beïnvloeden

Zoals voor alle antihypertensiva geldt, kunnen toegenomen hypotensieve effecten optreden wanneer lercanidipine wordt toegediend met andere geneesmiddelen die de bloeddruk beïnvloeden, zoals alfablokkers voor de behandeling van urinaire symptomen, tricyclische antidepressiva, neuroleptica. Daarentegen kan een afname van het hypotensieve effect worden waargenomen bij gelijktijdig gebruik met corticosteroïden.

Pediatrische patiënten

Interactiestudies werden enkel uitgevoerd bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Zwangerschap

Enalapril

ACE-remmers worden niet aanbevolen voor gebruik tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). ACE-remmers zijn gecontra-indiceerd tijdens het tweede en het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Epidemiologische bewijzen betreffende het teratogeniciteitsrisico na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap zijn niet afdoend; een enigszins verhoogd risico kan echter niet worden uitgesloten. Tenzij verderzetting van de behandeling met ACE-remmers noodzakelijk wordt geacht, moeten patiënten die zwanger willen worden naar alternatieve bloeddrukverlagers worden overgeschakeld waarvan aangetoond is dat ze veilig gebruikt kunnen worden tijdens de zwangerschap. Wanneer een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden gestaakt en moet indien nodig een alternatieve behandeling worden ingesteld.

Het is bekend dat de blootstelling aan ACE-remmers tijdens het tweede en het derde trimester van de zwangerschap bij de mens foetale toxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraagde schedelverbening) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) veroorzaakt (zie rubriek 5.3). Maternale oligohydramnion, vermoedelijk vertegenwoordigt door een gedaalde foetale renale functie, is opgetreden en kan resulteren in contracturen van de ledematen, craniofaciale deformaties en hypoplastische long ontwikkeling.

Mocht blootstelling aan ACE-inhibitor gebeurd zijn vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, is het aangewezen een ultrasound controle van de renale functie uit te voeren.

Zuigelingen waarvan de moeder ACE-remmers heeft ingenomen, moeten van nabij worden opgevolgd voor hypotensie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Lercanidipine

Er zijn geen gegevens over het gebruik van lercanidipine bij zwangere vrouwen. Uit dierstudies is geen teratogeen effect gebleken (zie rubriek 5.3), maar deze zijn wel bij andere dihydropyridines waargenomen.

Lercanidipine wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap noch bij vrouwen op vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.4).

Er zijn geen of slechts beperkte gegevens rond gebruik van enalaprilmaleaat/lercanidipine bij zwangere vrouwen. Dierproeven zijn ontoereikend met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Enalapril/Lercanidipine Krka mag niet gebruikt worden in het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Het wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Enalapril

Uit beperkte beschikbare farmacokinetische gegevens blijkt dat zeer lage concentraties worden uitgescheiden in de moedermelk (zie rubriek 5.2). Hoewel deze concentraties klinisch irrelevant lijken te zijn, is het gebruik van Enalapril/Lercanidipine Krka tijdens de borstvoeding niet aanbevolen bij te vroeg geboren zuigelingen en tijdens de eerste weken na de bevalling omwille van het hypothetische risico van cardiovasculaire en renale effecten en onvoldoende klinische ervaring. Bij oudere

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

zuigelingen kan het gebruik van Enalapril/Lercanidipine Krka bij een moeder die borstvoeding geeft, worden overwogen indien deze behandeling noodzakelijk is voor de moeder en het kind wordt opgevolgd voor bijwerkingen.

Lercanidipine

Het is niet bekend of lercanidipine/metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Een risico voor de pasgeborenen/zuigelingen kan niet uitgesloten worden. Lercanidipine mag niet gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

Enalapril en lercanidipine

Als gevolg, mag Enalapril/Lercanidipine Krka niet worden gebruikt in de periode van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met lercanidipine. Omkeerbare biochemische veranderingen van het kopje van het spermatozoön die de fecundatie kunnen verminderen, zijn waargenomen bij patiënten die kanaalblokkers gebruikten.

In gevallen waarbij herhaalde malen de IVF behandeling mislukte, en waarvoor geen andere verklaring is gevonden, dient de mogelijkheid van calcium kanaal blokkers in overweging genomen te worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Enalapril/Lercanidipine Krka heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Voorzichtigheid is echter geboden omdat duizeligheid, krachteloosheid, vermoeidheid en zelden slaperigheid kunnen optreden (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van enalapril en lercanidipine werd onderzocht in vijf dubbelblind gecontroleerde klinische studies en in twee lange termijn open-label extensie fasen. In totaal hebben 1141 patiënten enalapril en lercanidipine gekregen. De bijwerkingen waargenomen met de combinatietherapie zijn dezelfde die reeds zijn waargenomen bij een of meer bestanddelen afzonderlijk. De meest gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling met enalapril en lercanidipine waren hoesten (4,03%), duizeligheid (1,67%) en hoofdpijn (1,67%).

Samenvattende tabel van bijwerkingen

In onderstaande tabel zijn gerapporteerde bijwerkingen in gecontroleerde klinische studies met enalapril en lercanidipine waarvoor een redelijk oorzakelijk verband bestaat, opgelijst volgens de MedDRA System Organ Class classificatie en frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Frequentie Systeem/orgaanklasse	Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$)
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>		Trombocytopenie	Verlaagde hemoglobine

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

<i>Immuunsysteem aandoeningen</i>			Overgevoeligheid
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>		Hyperkaliëmie	
<i>Psychische stoornissen</i>		Angst	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Duizeligheid, hoofdpijn	Posturale duizeligheid	
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>		Vertigo	Oorsuizen
<i>Hartaandoeningen</i>		Hartkloppingen, tachycardie	
<i>Vasculaire stoornissen</i>		Blozen, hypotensie	Circulatoire collaps
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Hoest		Droge keel, oropharyngeale pijn
<i>Maagdarmsstelsel-aandoeningen</i>		Buikpijn, constipatie, misselijkheid	Dyspepsie, lipoeedeem, tongstoornis, diarree, droge mond, gingivitis
<i>Lever- en galaandoeningen</i>		ALT verhoogd, AST verhoogd	
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>		Erytheem	Angio-oedeem, zwelling in het gelaat, dermatitis, huiduitslag, urticaria
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>		Artralgie	
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>		Pollakisurie	Nocturie, polyurie
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>			Erectiele dysfunctie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>		Asthenie, vermoeidheid, het warm hebben, perifere oedeem	

Bijwerkingen die voorkomen bij een enkele patiënt worden opgenomen onder de frequentie zelden.

Additionele informatie over individuele bestanddelen.

Bijwerkingen gemeld met een van de afzonderlijke componenten (enalapril of lercanidipine) kunnen eveneens potentiële bijwerkingen zijn met enalapril/lercanidipine, zelfs als ze niet waargenomen worden in klinische studies tijdens de post-marketing periode.

Enalapril afzonderlijk

De gerapporteerde bijwerkingen voor enalapril zijn onder andere:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Soms: anemie (met inbegrip van aplastische en hemolytische vormen)

Zelden: neutropenie, daling hemoglobine, daling hematocriet, trombocytopenie, agranulocytose, beenmergsuppressie, pancytopenie, lymfadenopathie, auto-immuunziekten

Endocriene aandoeningen:

Niet bekend: syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Soms: hypoglykemie (zie rubriek 4.4),

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Psychische aandoeningen:

Vaak: depressie

Soms: Soms: verwardheid, slapeloosheid, zenuwachtigheid

Zelden: abnormaal dromen, slaapstoornissen.

Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer vaak: duizeligheid

Vaak: hoofdpijn, syncope, smaakstoornis

Soms: slaperigheid, paresthesie, vertigo

Oogaandoeningen:

Zeer vaak: wazig zien

Oor- en labyrintaandoeningen:

Soms: Tinnitus

Hartaandoeningen:

Vaak: pijn op de borst, hartritmestoornissen, angina pectoris, tachycardie

Soms: hartkloppingen, myocardinfarct of cerebrovasculair accident*, eventueel secundair aan overmatige hypotensie bij patiënten met hoog risico (zie rubriek 4.4)

* De incidentie was vergelijkbaar met deze in placebo- en actieve controlegroepen in klinische studies.

Vaataandoeningen:

Vaak: hypotensie (inclusief orthostatische hypotensie)

Soms: blozen, orthostatische hypotensie

Zelden: het fenomeen van Raynaud

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Zeer vaak: hoest

Vaak: dyspneu

Soms: rinorroe, keelpijn en heesheid, bronchospasme/astma

Zelden: longinfiltratie, rhinitis, allergische alveolitis/eosinofiele pneumonie

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Zeer vaak: misselijkheid

Vaak: diarree, buikpijn, smaakstoornis

Soms: ileus, pancreatitis, braken, dyspepsie, constipatie, anorexia, geïrriteerde maag, droge mond, ulcus pepticus

Zelden: stomatitis/aften, ontsteking van de tong

Zeer zelden: intestinaal angio-oedeem

Lever- en galaandoeningen:

Zelden: leverinsufficiëntie, hepatitis ofwel hepatocellulaire of cholestatische hepatitis of hepatitis inclusief necrose, cholestase (inclusief geelzucht)

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: uitslag, overgevoeligheid, angioneurotisch oedeem: angioneurotisch oedeem van het gezicht, extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of larynx zijn gemeld (zie rubriek 4.4)

Soms: hyperhidrose, pruritus, urticaria, alopecia

Zelden: multiform erytheem, syndroom van Stevens-Johnson, exfoliatieve dermatitis, toxische epidermale necrolyse, pemphigus

Er is melding gemaakt van een symptomencomplex dat enkele of alle van de volgende verschijnselen

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

kan omvatten: koorts, serositis, vasculitis, myalgie/myositis, artralgie/artritis, positief voor antinucleaire antilichamen (ANA), een verhoogde erythrocyten bezinkingssnelheid (ESR), eosinofilie en leukocytose. Uitslag, lichtgevoeligheid en andere dermatologische verschijnselen kunnen optreden.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Soms: spierkrampen.

Nier- en urinewegaandoeningen:

Soms: nierfunctiestoornissen, nierfalen, proteïnurie

Zelden: oligurie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Soms: impotentie

Zelden: gynaecomastie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer vaak: asthenie

Vaak: vermoeidheid

Soms: malaise, koorts

Onderzoeken:

Vaak: hyperkaliëmie, verhoogd serumcreatinine

Soms: verhoogd bloedureumgehalte, hyponatriëmie

Zelden: verhoogde leverenzymen, verhoogd serumbilirubine.

Lercanidipine afzonderlijk

De vaakst gerapporteerde bijwerkingen tijdens klinische studies en uit post-marketing ervaring zijn perifeer oedeem, hoofdpijn, blozen, tachycardie en hartkloppingen.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: overgevoeligheid

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn

Soms: duizeligheid

Zelden: slaperigheid, syncope

Hartaandoeningen

Vaak: tachycardie, hartkloppingen

Zelden: angina pectoris

Bloedvataandoeningen

Vaak: blozen

Zelden: hypotensie

Maagdarmsstelselaandoeningen

Soms: misselijkheid, spijsverteringsstoornissen, buikpijn boven

Zelden: braken, diarree

Niet bekend: gingivale hypertrofie¹, peritoneaal troebel vocht¹

Lever- en galaandoeningen:

Niet bekend: verhoging in serumspiegels van hepatische transaminasen¹.

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: uitslag, pruritus

Zelden: urticaria

Niet bekend: angio-oedeem¹

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: myalgie

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: polyurie

Zelden: pollakiurie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: perifeer oedeem

Soms: asthenie, vermoeidheid

Zelden: pijn in de borstkas

¹Bijwerkingen via spontane meldingen gerapporteerd vanuit wereldwijde post-marketing ervaringen. Sommige dihydropyridines kunnen in zeldzame gevallen leiden tot precordiale pijn op de borst of angina pectoris. Zeer zelden kunnen patiënten met bestaande angina pectoris een verhoogde frequentie, duur of ernst van de aanvallen ervaren. Geïsoleerde gevallen van myocard infarct kunnen voorkomen.

Lercanidipine blijkt geen nadelige werking te hebben op bloedsuiker of serum lipide spiegels.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Tijdens post-marketing ervaring werden sommige gevallen van opzettelijke overdosering waarbij hospitalisatie nodig was, gerapporteerd bij toediening van enalapril/lercanidipine bij doseringen van 100 tot 1000 mg elk. De gerapporteerde symptomen (verlaagde systolische bloeddruk, bradycardie, rusteloosheid, slaperigheid en pijn aan de zijde) kunnen ook te wijten zijn aan de gelijktijdige toediening van hoge doseringen van andere geneesmiddelen (bv. β -blokkers).

Symptomen van overdosering met enalapril en lercanidipine alleen:

De opvallendste tekenen van overdosering die tot op heden zijn gemeld met enalapril, zijn uitgesproken hypotensie (die ongeveer zes uur na inname van de tabletten begint), tegelijkertijd met blokkade van het renine- angiotensinesysteem, en stupor.

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Symptomen in samenhang met een overdosering van ACE-remmers zijn mogelijk circulatoire shock, verstoring van de elektrolytenbalans, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, hartkloppingen, bradycardie, duizeligheid, angst en hoest. Er zijn na inname van respectievelijk 300 en 440 mg enalapril serumenalaprilaatconcentraties waargenomen die 100 en 200 maal hoger waren dan gebruikelijk zijn na therapeutische doses.

Net zoals bij andere dihydropyridines kan het worden verwacht dat een overdosering met lercanidipine een excessieve perifere vasodilatatie veroorzaakt met duidelijke hypotensie en reflextachycardie. Bij zeer hoge doses kan de perifere selectiviteit echter verloren gaan, wat bradycardie en een negatief inotropisch effect veroorzaakt. De meest voorkomende bijwerkingen geassocieerd met overdosering zijn hypotensie, duizeligheid, hoofdpijn en hartkloppingen.

Behandeling van gevallen van overdosis met enalapril en lercanidipine alleen:

De aanbevolen behandeling voor overdosering met enalapril is een intraveneus infuus met een fysiologische zoutoplossing. Wanneer hypotensie optreedt, dient de patiënt in de shock-positie te worden gelegd. Indien beschikbaar kan behandeling met een angiotensine-II-infusie en/of intraveneuze catecholamines worden overwogen. Als het middel kort tevoren is ingenomen, moeten maatregelen worden genomen om enalaprilmaleaat te verwijderen (b.v. braken, maagspoeling, toedienen van absorbentia, en natriumsulfaat). Enalapril kan door hemodialyse uit de bloedsomloop worden verwijderd (zie rubriek 4.4). Bij therapieresistente bradycardie is behandeling met een pacemaker aangewezen. De vitale functies, serumelektrolyten en creatinineconcentraties moeten permanent worden gevolgd.

Bij lercanidipine vereist klinisch significante hypotensie actieve cardiovasculaire ondersteuning, waaronder frequente monitoring van hart- en ademhalingsfunctie, verhoging van extremiteiten en aandacht voor het circulatievloeistofvolume en de urineproductie.

Met het oog op het langdurige farmacologische effect van lercanidipine is het van groot belang dat de cardiovasculaire toestand van de patiënten die teveel lercanidipine hebben ingenomen, gedurende minimaal 24 uur wordt gecontroleerd. Omdat het product een hoge eiwitbinding heeft, is dialyse waarschijnlijk niet effectief. Patiënten bij wie een matige tot ernstige intoxicatie wordt verwacht moeten in een high-care omgeving worden geobserveerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: ACE-remmers en calcium kanaalblokkerende middelen: enalapril en lercanidipine
ATC code: C09BB02

Enalapril/Lercanidipine Krka is een vaste combinatie van een ACE-remmer (enalapril) en een calcium kanaal antagonist (lercanidipine), twee bloeddrukverlagende componenten met complementaire werkingsmechanismen om de bloeddruk te controleren bij patiënten met essentiële hypertensie.

Enalapril

Enalapril maleaat is het maleaatzout van enalapril, een derivaat van twee aminozuren, L-alanine en L-proline. Het angiotensineconversie-enzym (ACE) is een peptidyl-dipeptidase, dat de omzetting van angiotensine I in de vasopressor angiotensine II katalyseert. Na absorptie wordt enalapril tot enalapril gehydrolyseerd, dat het ACE inhibeert. Inhibitie van het ACE leidt tot een vermindering van angiotensine II in het plasma, dat zorgt voor een verhoogde plasmarenineactiviteit (door inhibitie van de negatieve terugkoppeling van het vrijkomen van renine) en een verminderde aldosteronsecretie.

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Aangezien ACE identiek is aan kininase II, kan enalapril ook de afbraak van bradykinine, een krachtig vasodepressorpeptide, blokkeren. De rol die dit mechanisme op de therapeutische effecten van enalapril speelt, is nog niet duidelijk.

Hoewel het mechanisme waardoor enalapril de bloeddruk verlaagt voornamelijk wordt toegeschreven aan de onderdrukking van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, heeft enalapril ook bij patiënten met een laag reninegehalte een bloeddrukverlagend effect.

Het toedienen van enalapril aan hypertensieve patiënten verminderd de bloeddruk zowel in liggende als in staande houding zonder een significante verhoging van de hartfrequentie.

Symptomatische posturale hypotensie komt zelden voor. Bij sommige patiënten kan het enkele weken van behandeling duren tot een optimale bloeddrukverlaging is bereikt. Het abrupt stoppen met enalapril gaat niet gepaard met een snelle stijging van de bloeddruk.

Een effectieve remming van de ACE-activiteit treedt gewoonlijk 2 tot 4 uur na orale toediening van een éénmalige dosis enalapril op. De bloeddrukverlagende werking zet gewoonlijk na een uur in, waarbij de maximale bloeddrukverlaging 4 tot 6 uur na toediening wordt bereikt. De werkingsduur is dosisafhankelijk. In de aanbevolen doses blijken de antihypertensieve en hemodynamische effecten echter minstens 24 uur aan te houden.

In hemodynamisch onderzoek bij patiënten met essentiële hypertensie ging de bloeddrukverlaging gepaard met een vermindering van de perifere arteriële weerstand met een verhoging van het hartminuutvolume en weinig of geen verandering van de hartfrequentie. Na toediening van enalapril was er een verhoging van de nierdoorbloeding, terwijl de glomerulaire filtratiesnelheid ongewijzigd bleef. Er waren geen tekenen van natrium- of waterretentie. Echter bij patiënten met een voor de behandeling bestaande lage glomerulaire filtratiesnelheid nam de snelheid gewoonlijk toe.

In kortdurende klinische studies bij diabetici en niet-diabetici met een nieraandoening werd na inname van enalapril een afname gezien van de albuminurie en urine-excretie van IgG en totaal eiwit.

Twee grote gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone en in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs nephropathy in diabetes)) hebben het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer onderzocht met een angiotensine II receptor blokker.

ONTARGET was een studie uitgevoerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen, of type 2 diabetes mellitus met bewezen eindorgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en diabetische nefropathie. Deze studies hebben geen significant gunstig effect op renale en / of cardiovasculaire sterfte uitkomsten en, terwijl er een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acuut nierfalen en / of hypotensie in vergelijking met monotherapie werd waargenomen. Gezien de vergelijkbare farmacodynamische eigenschappen, zijn deze resultaten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II receptor blokkers.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers mogen daardoor niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in type 2 diabetes using Cardiovascular and Renal Disease endpoints) was een studie ontworpen om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan een standaard behandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II receptor blokker bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en chronische nierziekte te testen, cardiovasculaire aandoeningen, of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een hoger risico op ongunstige gevolgen. Cardiovasculaire sterfte en beroerte kwamen zowel numeriek vaker voor in de aliskiren groep dan in de placebogroep en de bijwerkingen en ernstige bijwerkingen van belang (hyperkaliëmie, hypotensie en

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

nierfunctiestoornissen) werden vaker gemeld bij de aliskiren groep dan in de placebogroep.

Lercanidipine

Lercanidipine is een calciumantagonist uit de dihydropyridinegroep die de instroom van calcium door het membraan in de hartspeer en in glad spierweefsel verhindert. Het antihypertensieve werkingsmechanisme van lercanidipine kan verklaard worden door een direct relaxerend effect op de gladde spieren van de vaatwand, waardoor de totale perifere weerstand daalt. Door zijn hoge membraanverdelingscoëfficiënt, heeft lercanidipine een verlengde bloeddrukverlagende werking en heeft het geen negatief inotroop effect, dankzij een hoge vasculaire selectiviteit.

De vasodilatatie, die wordt veroorzaakt door lercanidipine, treedt geleidelijk in, waardoor bij hypertensieve patiënten zelden een acute hypotensie met reflextachycardie optreedt.

Zoals bij andere asymmetrische 1,4-dihydropyridines wordt de antihypertensieve werking vooral veroorzaakt door de (S)-enantiomeer.

Enalapril/lercanidipine

De combinatie van deze stoffen heeft een additief antihypertensief effect, waardoor de bloeddruk sterker wordt verlaagd dan door elk component afzonderlijk.

In een additionele, dubbelblinde, pivotale fase-III klinische studie, uitgevoerd bij 342 patiënten die therapieresistentie vertoonden voor lercanidipine 10 mg (gedefinieerd als diastolische bloeddruk in zittende positie (SDBP) 95-114 en systolische bloeddruk in zittende positie (SSBP) 140-189 mmHg), was de verlaging van de SSBP 5,4 mmHg groter met de combinatie enalapril 10 mg/lercanidipine 10 mg dan met lercanidipine 10 mg alleen na 12 weken dubbelblinde behandeling (- 7,7 mm Hg versus - 2,3 mm Hg, $p < 0,001$). Ook de verlaging van de SDBP was 2,8 mmHg groter met de combinatie vergeleken met de monotherapie (-7,1 mm Hg versus -4,3 mm Hg, $p < 0,001$).

Het aantal responders was significant hoger bij de combinatie dan bij monotherapie: 41% versus 24% ($p < 0,001$) voor de SSBP en 35% versus 24% ($p = 0,032$) voor de SDBP. Een significant hoger percentage van patiënten op combinatietherapie bereikte een genormaliseerde SSBP (39% versus 22%, $p < 0,001$) en SDBP (29% versus 19%, $p = 0,023$), vergeleken met patiënten op monotherapie.

In het open-label lange termijn vervolgonderzoek was een titratie naar de combinatie enalapril 20 mg/lercanidipine 10 mg toegestaan indien de bloeddruk $> 140/90$ mm Hg bleef: titratie vond plaats bij 133/221 patiënten en SDBP normaliseerde na titratie bij 1/3 van deze gevallen.

In een additionele, dubbelblinde, pivotale fase-3 klinische studie, uitgevoerd bij 327 patiënten die therapieresistentie vertoonden voor enalapril 20 mg (gedefinieerd als SDBP 95-114 mmHg en SSBP 140-189 mmHg), bereikten patiënten met enalapril 20 mg/lercanidipine 10 mg een significant grotere verlaging van de SSBP dan deze met monotherapie (-9,8 versus -6,7 mm Hg, $p = 0,013$) en voor SDBP (-9,2 versus -7,5 mmHg, $p = 0,015$). Het aantal responders was niet significant hoger met combinatie therapie dan met monotherapie (53% versus 43%, $p = 0,076$ voor SDBP en 41% versus 33%, $p = 0,116$ voor SSBP) en een niet significant hoger percentage patiënten onder combinatie therapie ervoeren een normalisatie van SDBP (48% versus 37%, $p = 0,055$) en van SSBP (33% versus 28%, $p = 0,325$) vergeleken met patiënten op monotherapie.

In een placebo en een actief gecontroleerde gerandomiseerde dubbelblinde studie met factorieel ontwerp, uitgevoerd op 1039 patiënten met matige hypertensie (gedefinieerd als SDBP op kantoor 100-109 mmHg, SSBP < 180 mmHg en DBP thuis ≥ 85 mmHg thuis), patiënten op enalapril 20 mg/lercanidipine 20 mg hadden significant grotere verminderingen van de SDBP en SSBP thuis en op kantoor vergeleken met placebo ($p < 0,001$). Klinisch relevante verschillen in de verandering van de baseline SSBP op kantoor waargenomen tussen combinatietherapie 20 mg/20 mg (-15,2 mmHg, $n = 113$) vergeleken met enalapril 20 mg (-11,3 mmHg, $p = 0,004$, $n = 113$) of lercanidipine 20 mg alleen

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

(-13,0 mmHg, $p = 0,092$, $n = 113$). Gelijkaardig werden er klinisch relevante verschillen in de verandering van de baseline SSBP op kantoor waargenomen tussen combinatietherapie 20 mg/20 mg (-19,2 mmHg) vergeleken met lercanidipine 20 mg (-13,00 mmHg, $p = 0,002$) of enalapril 20 mg alleen (-15,3 mmHg, $p = 0,055$). Klinisch relevante verschillen werden ook waargenomen in SBP en DBP thuis. Een significante toename in aantal responders voor SDBP (75%) en SSBP (71%) werd waargenomen met combinatietherapie 20 mg/20 mg over placebo ($p < 0,001$) en beide monotherapieën ($p < 0,01$). Normalisatie van de bloeddruk was bereikt bij een hoger percentage van patiënten behandeld met de combinatietherapie 20 mg/20 mg (42%) dan met placebo (22%).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn geen farmacokinetische interacties waargenomen bij gelijktijdige toediening van enalapril en lercanidipine.

Farmacokinetiek van enalapril

Absorptie

Oraal enalapril wordt snel geabsorbeerd waarbij binnen één uur maximale serumconcentraties van enalapril optreden. Uitgaande van de in de urine teruggevonden hoeveelheden is de absorptie van oraal enalapril ongeveer 60 %. De absorptie van enalapril via orale weg wordt niet beïnvloed door aanwezigheid van voedsel in het maagdarmkanaal.

Distributie

Na absorptie wordt oraal enalapril snel en grotendeels gehydrolyseerd tot enalapriilaat, een krachtige remmer van ACE. De piekplasmaconcentratie van enalapriilaat treden 3 tot 4 uur na een orale dosis van enalaprilmaleaat op. De effectieve halfwaardetijd voor accumulatie van enalapriilaat na meerdere doses van oraal enalapril is 11 uur. Bij personen met een normale nierfunctie, werden de steady-state enalapriilaatserumconcentraties bereikt na vier dagen van de behandeling.

In het bereik van therapeutische relevante doseringen, is de humane plasmaproteïne binding van enalapril niet hoger dan 60%.

Biotransformatie

Behalve de omzetting in enalapriilaat is er geen aanwijzing dat enalapril in belangrijke mate wordt gemetaboliseerd.

Eliminatie

De uitscheiding van enalapriilaat vindt voornamelijk renaal plaats. De belangrijkste bestanddelen in de urine zijn enalapriilaat, dat ongeveer 40 % van de dosis uitmaakt en onveranderd enalapril (ongeveer 20 %).

Een verminderde nierfunctie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de blootstelling aan enalapril en enalapriilaat verhoogd. Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 40-60 ml/min) was de AUC van enalapriilaat in de steady state, na toediening van 5 mg eenmaal daags, ongeveer twee keer zo hoog als bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring ≤ 30 ml/min) was de AUC ongeveer 8x verhoogd. Bij deze mate van nierinsufficiëntie is de effectieve halfwaardetijd van enalapriilaat, na herhaalde doses enalaprilmaleaat, verlengd en de tijd tot het bereiken van de steady state is vertraagd (zie rubriek 4.2). Enalapriilaat kan door hemodialyse uit de algemene circulatie worden verwijderd. De dialyseklaring is 62 ml/min.

Borstvoeding

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Na een enkelvoudige orale dosis van 20 mg bij vijf postpartale vrouwen bedroeg de piekconcentratie van enalapril in de melk 1,7 µg/l (bereik 0,54 tot 5,9 µg/l) 4 tot 6 uur na toediening. De gemiddelde enalapriilaat concentratie bedroeg 1,7 µg/l (bereik 1,2 tot 2,3 µg/l); de pieken werden op verschillende tijdstippen bereikt over de periode van 24 uur. Op basis van de gegevens over de piekconcentraties in de melk, zou de maximale opname bij een uitsluitend met moedermelk gevoede zuigeling 0,16% bedragen van de voor maternaal gewicht gecorrigeerde dosering. Bij een vrouw die gedurende 11 maanden dagelijks oraal 10 mg enalapril had ingenomen, bedroeg de piekconcentratie van enalapril in de melk 2 µg/l 4 uur na toediening en de piekconcentratie van enalapriilaat bedroeg 0,75 µg/l ongeveer 9 uur na toediening. De totale hoeveelheid enalapril en enalapriilaat die tijdens de periode van 24 uur in de melk werd gemeten, bedroeg respectievelijk 1,44 µg/l en 0,63 µg/l. De enalapriilaatconcentraties in de melk waren onopspoorbaar (<0,2 µg/l) 4 uur na een enkelvoudige dosis enalapril 5 mg bij één moeder en 10 mg bij twee moeders; de enalaprilconcentraties werden niet bepaald.

Farmacokinetiek van lercanidipine

Absorptie

Lercanidipine wordt volledig geabsorbeerd na orale toediening en piekplasma'spiegels worden 1,5 tot 3 uur na toediening bereikt.

De twee enantiomeren van lercanidipine vertonen een vergelijkbaar plasmaspiegelfprofiel: de tijd nodig om piekplasmaconcentratie te bereiken is gelijk, de piekplasmaconcentratie en de AUC zijn gemiddeld 1,2 maal hoger voor de (S)-enantiomeer en de eliminatiehalfwaardetijden van beide enantiomeren zijn nagenoeg gelijk. Er is geen in-vivo-interconversie van de enantiomeren waargenomen.

Als gevolg van het hoge first-pass metabolisme is de absolute biologische beschikbaarheid van lercanidipine, oraal toegediend aan niet-nuchtere patiënten ongeveer 10%. Dit wordt echter gereduceerd tot 1/3 wanneer toegediend aan gezonde vrijwilligers onder nuchtere condities.

De orale beschikbaarheid van lercanidipine stijgt met een factor 4 wanneer lercanidipine binnen 2 uur na een maaltijd met een hoog vetgehalte wordt ingenomen. Lercanidipine dient dan ook voor de maaltijd te worden ingenomen.

Distributie

Er vindt snelle en omvangrijke verdeling vanuit het plasma naar de weefsels en organen plaats.

Meer dan 98 % van het lercanidipine wordt aan plasma-eiwitten gebonden. Aangezien de plasma-eiwitspiegels verlaagd zijn bij patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen, kan de vrije fractie van lercanidipine verhoogd zijn.

Biotransformatie

Lercanidipine ondergaat een omvangrijke metabole omzetting via CYP3A4. Onveranderd lercanidipine wordt niet teruggevonden in de urine of feces. Het wordt vooral omgezet in inactieve metabolieten, en ongeveer 50 % van de dosis wordt in de urine uitgescheiden.

Uit "in vitro" experimenten met humane levermicrosomen bleek dat lercanidipine in enige mate CYP3A4 en CYP2D6 remt in concentraties die respectievelijk 160 en 40 maal hoger zijn dan de piekconcentraties die bereikt worden in het plasma na een dosis van 20 mg.

Daarnaast bleek uit interactiestudies bij de mens dat met lercanidipine als comedicaatie de plasmaspiegels van midazolam, een referentiesubstraat voor CYP3A4, en metoprolol, een referentiesubstraat voor CYP2D6, niet veranderden. Op grond hiervan wordt er bij therapeutische doses geen remming verwacht van de biotransformatie van geneesmiddelen die gemetaboliseerd

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

worden door CYP3A4 en CYP2D6.

Eliminatie

De eliminatie geschiedt in hoofdzaak via biotransformatie.

Een gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van 8-10 uur werd berekend. De therapeutische werkzaamheid duurt 24 uur, als gevolg van de sterke binding aan de lipidenmembranen. Accumulatie na herhaalde toediening trad niet op.

Lineariteit/niet-lineariteit

Orale toediening van lercanidipine leidt tot plasmaspiegels van lercanidipine die niet direct evenredig zijn met de dosering (niet-lineaire kinetiek). Na 10, 20 of 40 mg zijn piekplasmaspiegels waargenomen in de verhouding 1:3:8 en oppervlakten onder de plasmaconcentratietijdcurves in de ratio 1:4:18, wat wijst op een progressieve verzadiging van het first-pass metabolisme. De biologische beschikbaarheid stijgt dan ook met toenemende doseringen.

Speciale populaties

Bij ouderen en bij patiënten met milde tot matige nierfunctiestoornissen of met milde tot matige leverstoornissen vertoonde het farmacokinetische gedrag van lercanidipine geen afwijkingen ten opzichte van de gemiddelde patiëntenpopulatie. Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen of dialyse-afhankelijke patiënten werden hogere spiegels (ongeveer 70%) van het middel gevonden. Bij patiënten met matige tot ernstige leverstoornissen is de systemische biologische beschikbaarheid van lercanidipine waarschijnlijk verhoogd, daar het middel normaal extensief in de lever wordt gemetaboliseerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Enalapril/lercanidipine combinatie

De mogelijke toxiciteit van de vaste combinatie van enalapril en lercanidipine is in ratten onderzocht na orale toediening tot drie maanden en in twee genotoxiciteitsstudies. De combinatie gaf geen aanleiding tot het wijzigen van het toxicologische profiel van de twee afzonderlijke bestanddelen.

De volgende gegevens zijn beschikbaar voor de twee afzonderlijke bestanddelen enalapril en lercanidipine.

Enalapril

Uit het niet-klinisch onderzoek blijkt geen specifiek gevaar voor mensen, vastgesteld in conventionele onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie, herhaalde doses toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Onderzoek naar reproductietoxiciteit maakt aannemelijk dat enalapril geen effect heeft op de vruchtbaarheid en de voortplanting bij ratten en niet teratogeen is. In een onderzoek waarin wijfjesratten voor de paring en gedurende de zwangerschap enalapril kregen toegediend, werd een verhoogde incidentie van sterfte van de nakomelingen tijdens de lactatie gezien. De stof blijkt de placenta te passeren en over te gaan in de moedermelk. Van ACE-inhibitoren, als klasse, is aangetoond dat zij aanleiding geven tot bijwerkingen in de late fase van de foetale ontwikkeling, resulterend in foetale sterfte en aangeboren effect, in het bijzonder, op de schedel. Foetotoxiciteit, intra-uteriene groeiremming en een gesloten ductus arteriosus zijn ook waargenomen. Men denkt deze afwijkingen in de ontwikkeling gedeeltelijk toe te kunnen schrijven aan een direct effect van ACE-remmers op het foetale angiotensine-systeem en gedeeltelijk aan ischemie als gevolg van maternale hypotensie en een afname van de foetale-placentale doorbloeding en de voorziening van zuurstof en

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

voedingstoffen aan de foetus.

Lercanidipine

Non-klinische gegevens duiden op geen specifiek gevaar voor mensen, gebaseerd op conventionele onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie, herhaalde doses toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

De relevante effecten die zijn waargenomen bij langdurige studies met ratten en honden waren direct of indirect gerelateerd aan de bekende effecten van hoge doseringen Ca-antagonisten, die voornamelijk wijzen op een verhoogde farmacodynamische werking.

De vruchtbaarheid en de algemene voortplantingsfunctie van ratten waren onaangetast bij behandeling met lercanidipine, maar hoge doses veroorzaakten echter pre- en postimplantatieverliezen en vertragingen in de foetale ontwikkeling. Er waren geen aanwijzingen voor teratogene effecten bij ratten en konijnen, maar andere dihydropyridines zijn op dieren teratogeen gebleken. Lercanidipine wekte, na toediening van hoge doses (12 mg/kg/dag) tijdens het werpen, dystocie op.

De verdeling van lercanidipine en/of de metabolieten in drachtige dieren noch de uitscheiding in de moedermelk zijn onderzocht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

povidon K30
maleïnezuur
natriumzetmeelglycolaat type A
lactosemonohydraat
natriumstearylumaraat

Filmomhulling

hypromellose
titaandioxide (E171)
talk
macrogol 6000
geel ijzeroxide (E172)
quinolinegeel (E104)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (OPA/Al/PVC-Al): 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 of 100 filmomhulde tabletten in kartonnen dozen.

Blisterverpakking (OPA/Al/PVC-Al), calendar packs: 14, 28, 56 of 98 filmomhulde tabletten in kartonnen dozen.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE504080

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03/01/2017

Datum van laatste verlenging: 23/10/2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2022