

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Escor 8 mg depotkapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 depotkapseli sisältää nilvadipiiniä 8,0 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova.

Liivatekapseli, kansiosa ruskea, pohjaosa vaaleanpunainen, valkoinen painatus NV8.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentielli hypertensio.

4.2 Annostus ja antotapa

Annos määritetään yksilöllisesti potilaan verenpainevasteen mukaan. Aikuisille yksi depotkapseli (8 mg nilvadipiiniä) aamuisin, jollei lääkäri toisin määrää. Noin yksi kolmasosa potilaista tarvitsee 16 mg nilvadipiiniä (2 x 8 mg depotkapselia) päivässä, jotta verenpainetta alentava vaikutus olisi riittävä.

Escor-depotkapseli niellään kokonaisena pienen nestemäärän kera aamulla esimerkiksi aamiaisen jälkeen.

Iäkkäät potilaat:

Plasmapitoisuudet iäkkäillä potilailla voivat olla suurempia kuin nuorilla ja annoksen nostamisen tulee tämän vuoksi tapahtua varoen.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Vuorokausiannos ei saa ylittää 8 mg:aa potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, koska nilvadipiinin biologinen hyötyosuus saattaa nousta kaksinkertaiseksi heikentyneen ensikierron metabolian vuoksi.

Pediatriset potilaat

Escor –valmistetta ei tulisi käyttää lapsille, koska sen käytöstä lapsille ei ole vielä riittävästi kokemusta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Kardiovaskulaarinen shokki
- Vaikea aorttastenoosi
- Aivoverenvuoto, kohonnut kallonsisäinen paine (aivohalvaukseen liittyen)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Nilvadipiinia tulisi käyttää varoen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (maksakirroosi), koska Escorin hyötyosuus on suurempi näille potilaille (ks. kohdat 4.2, 5.2).

Escorin käytöstä vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, dialyysipotilaat) ei ole vielä riittävästi kokemusta, joten sitä tulisi käyttää hyvin varovasti vain tarkan valvonnan alaisuudessa. Tämänhetkisten tutkimustietojen perusteella munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–50 ml/min) ei vaikuta nilvadipiinin farmakokinetiikkaan.

Nilvadipiinia tulisi käyttää varoen potilaille akuutin sydäninfarktin aikana ja 4 viikkoa sen jälkeen sekä potilaille, joilla on epästabili angina pectoris.

Potilaita, joilla on lievä bradykardia, I asteen AV-katkos tai pidentynyt PR-väli tulisi seurata tarkasti. Varovaisuutta tulisi noudattaa myös potilailla, joilla on huonosti hoitoon reagoiva tai hoitamaton sydämen vajaatoiminta.

Simetidiini ja vähemmässä määrin muut histamiini H₂-salpaajat voivat kohottaa plasman nilvadipiinipitoisuutta.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Nilvadipiinin käyttö muiden verenpainelääkkeiden ja trisyklisten antidepressiivien kanssa saattaa voimistaa antihypertensiivistä vaikutusta. Escorilla ei ole kliinisissä tutkimuksissa havaittu negatiivista inotrooppista vaikutusta. Escorin ja beetasalpaajan yhdistelmähoitoa saavia potilaita on kuitenkin seurattava huolellisesti, koska tämän ryhmän lääkeaineet voivat beetasalpaajaan kombinoituna aiheuttaa sydämen vajaatoimintaa.

Tietyt rakenteellisesti Escoria muistuttavat lääkeaineet voivat tehostaa rytmihäiriölääkkeiden, kuten amiodaronin ja kinidiinin, negatiivista inotrooppista vaikutusta. Yksittäistapauksissa muiden tämän ryhmän lääkeaineiden on havaittu alentavan plasman kinidiinipitoisuutta. Sen vuoksi yhdistelmähoitoa saavien potilaiden kinidiinipitoisuutta plasmassa tulisi seurata. Escorin käytön yhteydessä tällaisia havaintoja ei ole kuitenkaan tehty.

Harvinaisissa tapauksissa Escor voi aiheuttaa plasman digoksiinipitoisuuden nousua, ja siksi digoksiinipitoisuuden seuraaminen on suositeltavaa.

Muiden dihydropyridiinijohdosten on raportoitu nostavan samanaikaisesti käytettävän siklosporiinin plasmapitoisuutta. Nilvadipiinin ja siklosporiinin samanaikaisesta käytöstä ei ole riittävästi kliinistä tietoa, joten siklosporiinin plasmapitoisuutta suositellaan seurattavan yhteiskäytön yhteydessä.

In vitro -tutkimusten mukaan nilvadipiini metaboloituu sytokromi P450 3A4 (CYP3A4)n kautta. Nilvadipiinia tulisi käyttää varoen CYP3A4-inhibiittoreiden, kuten antiproteaasin, ketokonatsolin, itrakonatsolin, erytromysiinin ja klaritromysiinin kanssa. Sytokromi P-450 -entsyymiä indusoivien antikonvulsanttien on raportoitu vähentävän dihydropyridiinien hyötyosuutta. Vaikka nilvadipiinia koskevaa tietoa ei ole riittävästi, Escoria ei suositella käytettäväksi potilaille, joilla on käytössä entsyymiä indusoiva antikonvulsantti, kuten fenytoiini, karbamatsepiini tai fenobarbitaali.

Samanaikainen käyttö simetidiinin tai muiden rakenteeltaan samankaltaisten aineiden kanssa nosti eräässä tutkimuksessa nilvadipiinin pitoisuuksia plasmassa keskimäärin kaksinkertaiseksi. Sen vuoksi 1 x 8 mg nilvadipiinin vuorokausiannosta ei tulisi ylittää, mikäli nilvadipiinia käytetään

samanaikaisesti simetidiinin kanssa.

Kuten muillakin dihydropyridiiniin ryhmään kuuluvilla kalsiumsalpaajilla, nilvadipiinin pitoisuus veressä nousee voimakkaammin otettaessa lääke greippimehun kanssa kuin veden kanssa otettuna.

Eläinkokeissa verapamiilin ja laskimoon annettavan dantroleenin samanaikainen käyttö aiheutti hyperkaleemiaa, mitä seurasi kammiovärinä ja verenkiertokollapsi. Näiden tulosten relevanssi nilvadipiinille ei ole tiedossa, mutta riskiä ei voida poissulkea käytettäessä nilvadipiinia samanaikaisesti dantroleenin kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Nilvadipiinin käytöstä raskauden aikana ei ole kliinistä kokemusta. Dihydropyridiinit voivat pidentää synnytystä, mitä ei ole havaittu nilvadipiinilla. Tämän seurauksena nilvadipiinia tulisi käyttää raskauden aikana vain, mikäli hoidon hyödyt koetaan suuremmiksi kuin mahdolliset sikiöön kohdistuvat haitat.

Imetys

Eläinkokeiden perusteella nilvadipiini (tai sen metaboliitit) kulkeutuu äidinmaitoon, joten imetystä ei suositella nilvadipiini-hoidon aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Nilvadipiinin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tietoa. Kuitenkin varovaisuutta tulisi noudattaa, koska huimausta voi esiintyä hoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutuksia voi esiintyä etenkin hoidon alussa. Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$),

Yleinen ($\geq 1/100$, $<1/10$),

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$),

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$),

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Veri ja imukudos			Anemia	Leukopenia, trombosytopenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Epänormaali ruokahalu	
Psyykkiset haitat		Sekavuus	hermostuneisuus	
Hermosto	Päänsärky, huimaus	Vapina	Uneliaisuus, unettomuus, parestesiat,	
Silmät			Kohonnut silmänpaine, hämärtynyt näkö	
Kuulo ja tasapainoelin			Tinnitus	
Sydän		Takykardia, palpitaatiot, angina pectoris*		Sydäninfarkti
Verisuonisto	Kasvojen	Hypertensiivinen		

	punoitus, kuumat aallot	kriisi, verenpaineen lasku		
Hengityselimet, rintakehä ja vä- likarsina			Dyspnea, nenäverenvuoto	
Ruuansulatus- elimistö		Vatsavaivat, pahoinvointi, vatsan turpoaminen, ripuli, ummetus	Oksentelu, stomatiitti, suun kuivuminen, näristys, painon nousu tai lasku	Ienhyperplasia
Maksa ja sappi			Seerumin transaminaasi- tai AFOS- arvojen kohoaminen	
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottumat, kutina, punoitus	Valoherkkyys, voimakas hikoilu	Kylmän tunne raajoissa, hiusten lähtö
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihas- ja nivelkipu, painon tunne käsissä ja jaloissa	Niskakipu, paineen tunne rintakehän alueella	
Munuaiset ja virtsatiet		Seerumin kreatiniinin nousu	Tiheävirtsaus, seerumin urea- arvojen kohoaminen	
Sukupuolielimet ja rinnat			Impotenssi	Gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Turvotus	Väsymys		

* Angina pectoris -kohtauksia voi esiintyä etenkin hoidon alussa ja sepelvaltimotautia sairastavien potilaiden angina pectoris -kohtausten yleisyys, kesto ja vakavuus voivat lisääntyä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yleensä kalsiumsalpaajien yliannostuksen oireet kehittyvät 30–60 minuutin kuluttua, kun on otettu 5-10 kertaa terapeuttista annosta suurempi annos.

Hypotensio, elektrofysiologiset vaikutukset (sinus bradykardia, pidentynyt AV-johduminen, II ja III asteen AV-katkos, reflektorinen takykardia), vaikutukset keskushermostoon (väsymys, sekavuus ja harvemmin kouristukset), gastrointestinaaliset oireet (pahoinvointi ja oksentelu) sekä metaboliset oireet (hyperglykemia) voivat olla teoreettisesti odotettavia oireita.

Hoito

Sairaalahoito on tarpeen yliannostuksen yhteydessä. Oireenmukainen hoito ja jatkuva EKG-seuranta ovat aiheellisia.

Jos yliannostustila havaitaan ajoissa, hoidoksi suositellaan mahahuuhtelua ja lääkehiiltä.

Kardiogeenisen sokin ja valtimodilataation vuoksi syntynyttä hypotensiota hoidetaan kalsiumilla (1-2 g kalsiumglukonaattia laskimonsisäisesti), dopamiinilla, dobutamiinilla tai adrenaliinilla/noradrenaliinilla. Annostelu riippuu täysin vasteesta. Seerumin kalsiumpitoisuus olisi pidettävä normaalina tai hieman normaalia korkeammalla tasolla. Nestehoitoa tai volyymisubstituutiota tulee antaa varovasti sydämen ylikuormituksen estämiseksi. Hemodynaamisia parametrejä on seurattava huolellisesti.

Koska nilvadipiini ei dialysoidu verestä, hemodialyysi ei auta, mutta plasmafreesiä suositellaan (korkea plasman proteiineihin sitoutumisaste, suhteellisen pieni jakautumistilavuus).

Bradykardia hoidetaan oireenmukaisesti atropiinilla ja/tai beetasympatomimeetillä. Henkeä uhkaavassa bradykardiassa potilaalle voidaan asentaa tilapäinen sydämentahdistin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kalsiumkanavan salpaajat, dihydropyridiinijohdokset, ATC-koodi: C08CA10.

Vaikuttava aine, nilvadipiini, estää erittäin pieninä pitoisuuksina kalsiumin pääsyä verisuonten seinämien sileisiin lihassoluihin, jolloin verisuonet laajenevat. Suonenseinämän lihastonus heikkenee ja perifeerinen verisuonivastus pienenee, mikä laskee verenpainetta. Nilvadipiinin vaikutus sydämen johtoratajärjestelmään on vähäinen terapeuttisina annoksina. Eräässä plasebo-kontrolloidussa tutkimuksessa pitkäaikainen hoito nilvadipiinilla ei ollut haitallinen sydämen vajaatoiminnassa. Lääkkeen vaikutus alkaa noin kaksi tuntia suun kautta annetun kerta-annoksen jälkeen. Pitkäaikaishoidossa maksimaalinen verenpaineen lasku saavutetaan 3–4 viikossa. Nilvadipiini on myös todettu hidastavan LDL-kolesterolin oksidaatiota.

5.2 Farmakokineetiikka

Lääkkeen farmakokineettinen profiili on annoksesta riippuvainen 6–16 mg:n annostasoilla. Nilvadipiini ja sen metaboliitit sitoutuvat plasman proteiineihin 98–99 %:sti. Nilvadipiini jakaantuu eri kudoksiin nopeasti ja laajasti. Nilvadipiinin jakaantumistilavuus on 3,9 l/kg jatkuvan annostelun ja 1 l/kg kerta-annoksen jälkeen. Sen takaisindiffuusio on hidasta. Dihydropyridiiniryhmän kalsiumsalpaajilla on ensikierron metabolian vuoksi alhainen hyötyosuus, nilvadipiinilla se on 14–19 %. Pitkäaikaishoidossa kumuloitumista ei esiinny. Steady-state pitoisuus saavutetaan 4-5 päivässä. Puoliintumisaika on 15–20 tuntia. Nilvadipiini muuttuu lähes kokonaan inaktiiviksi metaboliiteiksi maksassa. Alle 0,2 % suun kautta annettavasta annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan ja ulosteeseen. Metaboliitit eliminoituvat munuaisissa 70–80 %:sesti, loput erittyvät ulosteen mukana. Tämänhetkisten tutkimustietojen perusteella munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta nilvadipiinin eliminoitumiseen. Nilvadipiinihoidosta vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa ei ole kokemuksia. Ikääntymisen ei ole havaittu vaikuttavan Escorin farmakokineetiikkaan. Maksakirroosipotilailla biologinen hyötyosuus kohoaa kaksinkertaiseksi heikentyneen ensikierron metabolian vuoksi. Nykyisten tietojen perusteella suositellaan, ettei 1 x 8 mg nilvadipiinin vuorokausiannosta (1 Escor 8 mg depotkapseli) tässä tapauksessa ylitetä. Rotalla nilvadipiini läpäisee sekä veri-aivoesteen että istukan ja erittyy myös maitoon. Nilvadipiini vapautuu depotkapseleista pH:sta riippumatta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus: Nilvadipiinin ei ole todettu olevan mutageeninen laajoissa tutkimuksissa. Nilvadipiinin ei ole todettu hiiri- ja rottakokeissa olevan karsinogeeninen.

Sikiötoksisuus: Nilvadipiinin ei ole todettu olevan teratogeeninen eläinkokeissa. Nilvadipiinin ei ole todettu heikentävän rottien hedelmällisyyttä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

maissitärkkelys
selluloosa, mikrokiteinen
povidoni
kroskarmelloosinatrium.

Kapselin kuori:

titaanidioksidi (E171)
rautaoksidi (E172)
liivate.

Painatus:

sellakka
titaanidioksidi (E171)
propyleeniglykoli (E1520).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC/alumiini läpipainopakkaus
30 ja 100 depotkapselia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11687

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.2.1995
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.5.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.11.2020