

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zanidip 10 mg –kalvopäällysteiset tabletit

Zanidip 20 mg –kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Zanidip 10 mg

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg lerkanidipiinihydrokloridia (vastaa 9,4 mg:aa lerkanidipiiniä).

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg laktoosimonohydraattia.

Zanidip 20 mg

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg lerkanidipiinihydrokloridia (vastaa 18,8 mg:aa lerkanidipiiniä).

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 60 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Zanidip 10 mg

Keltainen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jossa on toisella puolella jakouurre.

Zanidip 20 mg

Vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jossa on toisella puolella jakouurre.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Zanidip on tarkoitettu aikuisten lievän tai keskivaikean verenpainetaudin hoitoon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Suosittelava annostus on 10 mg suun kautta kerran päivässä vähintään 15 minuuttia ennen ateriaa. Annos voidaan suurentaa 20 mg:aan potilaan yksilöllisen vasteen mukaan.

Annostitruuksen tulee tapahtua vähitellen, sillä maksimaalisen verenpainetta alentavan vasteen saavuttamiseen voi kulua noin kaksi viikkoa.

Jos potilaan tilaa ei pystytä hallitsemaan riittävästi yhdellä verenpainelääkkeellä, saattaa Zanidip-tablettien yhdistämisestä beetasalpaajaan (atenololi), diureettiin (hydroklooritiatsidi) tai ACE:n estäjään (kaptopriili tai enalapriili) olla hyötyä.

Koska annos-vastekäyrä on jyrkkä ja tasanne saavutetaan 20–30 mg:n annoksilla, teho ei todennäköisesti parane annosta suurentamalla, mutta haittavaikutukset voivat lisääntyä.

*lääkkäät potilaat:* Vaikka vuorokausiannosta ei farmakokineettisten ja kliinisten tutkimustulosten perusteella tarvitse muuttaa, vanhusten hoitoa aloitettaessa on kuitenkin noudatettava erityistä varovaisuutta.

*Pediatriset potilaat:* Zanidip-valmisteiden tehoa ja turvallisuutta alle 18-vuotiaiden lasten lääkityksessä ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

*Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat:* Erityistä varovaisuutta on noudatettava munuaisten tai maksan lievää tai keskivaikeaa vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoa aloitettaessa. Vaikka nämä potilasryhmät sietäisivätkin suositeltua normaaliannostusta, on annoksen suurentamiseen 20 mg:aan päivässä suhtauduttava varovasti.

Zanidip-tabletteja ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).

#### Antotapa

Ennen valmisteiden käyttöä huomioon otettavat varotoimet:

- Tabletit suositellaan otettavaksi aamulla vähintään 15 minuuttia ennen aamiaista.
- Valmistetta ei saa käyttää yhdessä greippimehun kanssa (ks. kohta 4.3 ja 4.5).

#### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6)
- Naisilla hedelmällinen ikä, elleivät he käytä tehokasta ehkäisyä
- Vasemman kammion ulosvirtauseste
- Hoitamaton kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
- Epästabiili angina pectoris
- Vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta
- Sydäninfarkti kuukauden sisällä
- Seuraavien valmisteiden samanaikainen käyttö:
  - voimakkaat CYP 3A4 -entsyymien inhibiitorit (ks. kohta 4.5)
  - siklosporiini (ks. kohta 4.5)
  - greippimehu (ks. kohta 4.5)

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Sairas sinus -oireyhtymä

Erytistä varovaisuutta on noudatettava annettaessa Zanidip-tabletteja sairastaville potilaille, joilla ei ole tahdistinta.

##### Vasemman kammion toimintahäiriö ja iskeeminen sydänsairaus

Vaikka hemodynamiikkaa koskevissa kontrolloiduissa tutkimuksissa ei todettu kammiotoiminnan huonontumista, on kuitenkin syytä noudattaa varovaisuutta annettaessa valmistetta potilaille, joilla on vasemman kammion toimintahäiriö. On myös esitetty, että eräät lyhytvaikutteiset dihydropyridiinit saattavat suurentaa iskeemistä sydänsairautta sairastavien potilaiden kardiovaskulaarista riskiä. Vaikka Zanidip onkin pitkävaikutteinen, näiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Jotkut dihydropyridiinit saattavat harvoille potilaille aiheuttaa prekordiaalista kipua tai angina pectorista. Angina pectorista sairastavien potilaiden kohtaukset saattavat erittäin harvinaisissa tapauksissa tihentyä, kestää kauemmin tai olla aiempaa vaikeampia. Yksittäisille potilaille voi tulla sydäninfarkti (ks. kohta 4.8).

##### Annostus munuaisten tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä:

Erytistä varovaisuutta on noudatettava munuaisten tai maksan lievää tai keskivaikeaa vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoa aloitettaessa. Vaikka nämä potilasryhmät sietäisivätkin suositeltua normaaliannostusta, on annoksen suurentamiseen 20 mg:aan päivässä suhtauduttava varovasti. Verenpainetta alentava vaikutus saattaa vahvistua jos potilas sairastaa munuaisten vajaatoimintaa; tämän vuoksi annoksen muuttamista tulisi harkita.

Zanidip-tabletteja ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min.) (ks. kohta 4.2).

##### CYP 3A4 -entsyymien induktorit

CYP 3A4 -entsyymien induktorit, kuten antikonvulsantit (esim. fenytoiini, karbamatsipiini) ja rifampisiini, saattavat pienentää plasman lerkanidipiinipitoisuutta, ja siten lerkanidipiinin teho voi olla odotettua pienempi (ks. kohta 4.5).

##### Pediatriset potilaat

Zanidip-valmisteen tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu lasten lääkityksessä.

##### Alkoholi

Alkoholia pitää välttää, sillä se voi lisätä vasodilatoristen verenpainelääkkeiden vaikutusta (ks. kohta 4.5).

##### Laktoosi

Yksi Zanidip 10 mg -tabletti sisältää 30 mg laktoosia ja yksi Zanidip 20 mg -tabletti sisältää 60 mg laktoosia, ja sen vuoksi potilaiden, joilla on saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos, galaktosemia tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tulisi käyttää valmisteita.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla koehenkilöillä.

### CYP 3A4 -entsyymin estäjät

Lerkanidipiinin tiedetään metaboloituvan CYP 3A4 -entsyymin välityksellä. Tämän vuoksi CYP 3A4 -entsyymin estäjien ja induktorien samanaikainen käyttö saattaa vaikuttaa lerkanidipiinin metaboliaan ja eliminaatioon.

Zanidip-tablettien ja CYP 3A4 -entsyymin estäjien (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri, erytromysiini, troleandomysiini) samanaikaista käyttöä tulisi välttää (ks. kohta 4.3). Interaktiotutkimuksessa, jossa käytettiin voimakasta CYP 3A4 -entsyymin estäjää ketokonatsolia, plasman lerkanidipiinipitoisuus lisääntyi merkittävästi (S-lerkanidipiinin pitoisuuspinta-alan (AUC) 15-kertainen lisäys ja  $C_{max}$ -arvon 8-kertainen lisäys).

### Siklosporiini

Siklosporiinia ja lerkanidipiiniä ei tulisi käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3). Siklosporiinin ja lerkanidipiinin samanaikaisen käytön on havaittu johtavan molempien lääkeaineiden suurentuneisiin pitoisuuksiin plasmassa. Kun terveille nuorille vapaaehtoisille tehdyssä tutkimuksessa annettiin siklosporiinia 3 tuntia lerkanidipiinin annon jälkeen, plasman lerkanidipiinipitoisuus ei muuttunut, mutta siklosporiinin AUC suureni 27 %. Kun lerkanidipiiniä ja siklosporiinia annettiin samanaikaisesti, lerkanidipiinin pitoisuus suureni kuitenkin kolminkertaiseksi ja siklosporiinin AUC suureni 21 %.

### Greippimehu

Lerkanidipiiniä ei tulisi käyttää samanaikaisesti greippimehun kanssa (ks. kohta 4.3). Kuten muidenkin dihydropyridiinin, myös lerkanidipiinin metabolia on erityisen herkkä greippimehun estävälle vaikutukselle, mikä lisää lerkanidipiinin systeemistä hyötyosuutta ja voimistaa verenpaineen laskua.

### Midatsolaami

Kun vapaaehtoisille vanhuspotilaille annettiin lerkanidipiiniä (20 mg) yhdessä midatsolaamin kanssa suun kautta, lerkanidipiinin imeytyminen lisääntyi (noin 40 %) ja imeytymisnopeus hidastui (huippupitoisuuden saavuttaminen hidastui 1,75 tunnista 3 tuntiin). Midatsolaamin pitoisuudet eivät muuttuneet.

### CYP 3A4 -entsyymin substraatit

Varovaisuutta on noudatettava, kun Zanidip-tabletteja määrätään yhdessä muiden CYP 3A4 -entsyymin substraattien kanssa (terfenadiini, astemitsoli, III luokan sydämen rytmihäiriölääkkeet, kuten amiodaroni ja kinidiini).

### CYP 3A4 -entsyymin induktorit

Zanidip-valmisteen ja CYP 3A4 -entsyymin induktorien, kuten antikonvulsanttien (esim. fenytoiini, karbamatsepiini) ja rifampisiinin, yhteiskäyttöön tulisi suhtautua varovaisesti, koska verenpainetta alentava vaikutus saattaa heikentyä. Verenpainetta tulisikin seurata tavallista tiheämmin yhteiskäytön aikana.

### Metoprololi

Kun valmistetta annettiin yhdessä metoprololin kanssa, joka on pääasiassa maksassa eliminoitua beetasalpaaja, metoprololin biologinen hyötyosuus pysyi muuttumattomana, mutta

lerkanidipiinin hyötyosuus pieneni 50 %. Tällainen vaikutus saattaa johtua beetasalpaajien aiheuttamasta maksan verenkierron vähenemisestä, ja näin saattaa siitä syystä tapahtua myös, kun lerkanidipiiniä käytetään muiden saman ryhmän lääkkeiden kanssa. Lerkanidipiiniä voidaan siis antaa turvallisesti yhdessä beetasalpaajien kanssa, mutta annoksen muuttaminen saattaa olla aiheellista.

#### Fluoksetiini

Lerkanidipiinin farmakokinetiikan ei havaittu muuttuvan kliinisesti merkittävässä määrin fluoksetiinilla (CYP 2D6- ja CYP 3A4 -entsyymien estäjä) tehdyssä interaktiotutkimuksessa, johon osallistui 65-vuotiaita ( $\pm 7$ ) vapaaehtoisia.

#### Simetidiini

Plasman lerkanidipiinipitoisuudet eivät muutu merkittävästi, jos lerkanidipiinin kanssa käytetään samanaikaisesti 800 mg:n simetidiiniannoksia vuorokaudessa, mutta suurempia annoksia käytettäessä on syytä varovaisuuteen, koska lerkanidipiinin biologinen hyötyosuus ja verenpainetta alentava vaikutus saattavat silloin lisääntyä.

#### Digoksiini

Lerkanidipiinin (20 mg) antaminen jatkuvaa  $\beta$ -metyylidigoksiinihoitoa saaville potilaille ei aiheuttanut farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Kun terveille digoksiinia käyttäville koehenkilöille annettiin 20 mg lerkanidipiiniä tyhjään vatsaan, digoksiinin  $C_{max}$  lisääntyi keskimäärin 33 %, mutta pitoisuuspinta-ala (AUC) ja munuaispuhdistuma eivät muuttuneet merkittävästi. Digoksiinia ja lerkanidipiiniä samanaikaisesti saavia potilaita on seurattava tarkkaan digoksiinin mahdollisten toksisuusoireiden varalta.

#### Simvastatiini

Kun 20 mg:n lerkanidipiiniannoksia annettiin toistuvasti samaan aikaan 40 mg:n simvastatiiniannosten kanssa, havaittiin, että lerkanidipiinin AUC ei muuttunut merkittävästi, mutta simvastatiinin AUC lisääntyi 56 % ja sen aktiivin metaboliitin,  $\beta$ -hydroksihapon, AUC kasvoi 28 %. On epätodennäköistä, että näillä muutoksilla olisi kliinistä merkitystä. Yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa, kun lerkanidipiini otetaan suositusten mukaisesti aamulla ja simvastatiini illalla.

#### Varfariini

Lerkanidipiinin (20 mg) samanaikainen anto tyhjään vatsaan terveille vapaaehtoisille ei muuttanut varfariinin farmakokinetiikkaa.

#### Diureetit ja ACE:n estäjät

Zanidip-valmisteiden anto yhdessä diureettien ja ACE:n estäjien kanssa on osoittautunut turvallisiksi.

#### Alkoholi

Alkoholia tulee välttää, sillä se voi lisätä vasodilatoristen verenpainelääkkeiden vaikutusta (ks. 4.4).

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla koehenkilöillä.

## 4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

### Raskaus

Lerkanidipiiniä koskevissa tutkimuksissa ei ole todettu teratogeenisiä vaikutuksia rotilla eikä kaniineilla. Rotilla ei todettu myöskään lisääntymiseen kohdistuvia vaikutuksia. Koska kliinistä kokemusta lerkanidipiinistä raskauden ja imetyksen aikana ei ole ja koska muiden dihydropyridiiniyhdisteiden on todettu olevan teratogeenisiä eläimille, Zanidip-tabletteja ei tule käyttää raskausaikana eikä antaa naisille, joilla on mahdollisuus tulla raskaaksi, ellei samanaikaisesti käytetä tehokasta raskaudenehkäisyä.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö lerkanidipiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneelle/imeväiselle aiheutuvaa riskiä ei voida sulkea pois. Zanidip-valmisteen käyttö on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

### Fertilitteetti

Lerkanidipiinia koskevia kliinisiä tietoja ei ole käytettävissä. Siittiöiden päässä esiintyviä palautuvia biokemiallisia muutoksia, jotka voivat vaikeuttaa hedelmöittymistä, on raportoitu muutamilla kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla. Jos koeputkihedelmöitys toistuvasti epäonnistuu eikä asialle löydetä muuta selitystä, pitää harkita kalsiumkanavan salpaajia mahdollisena syynä.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Zanidip-valmiste vaikuttaa vähäisessä määrin ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Sen käytön suhteen on kuitenkin noudatettava varovaisuutta, koska käytön aikana saattaa ilmetä heitehuimausta, voimattomuutta, väsymystä ja harvemmin uneliaisuutta.

## 4.8 Haittavaikutukset

Noin 1,8 %:lla lerkanidipiinillä hoidetuista potilaista esiintyy haittavaikutuksia. Alla olevassa taulukossa mainitaan ainakin mahdollisesti lerkanidipiinistä johtuvat haittavaikutukset. Haittavaikutukset on ryhmitelty MedDRAn elinluokitusjärjestelmän luokittelun mukaan ja jaoteltu esiintymistiheyden mukaan: 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) Haittavaikutukset esitetään kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Kuten taulukosta ilmenee, tavallisimpia kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa raportoituja haittavaikutuksia ovat päänsärky, heitehuimaus, ääreisturvotus, takykardia, sydämentykytys ja punoitus, joita kaikkia esiintyy alle 1 %:lla potilaista.

MedDRAn elinluokitusjärjestelmä	Melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ )
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys
Hermosto	Heitehuimaus, päänsärky	Uneliaisuus	Pyörtyminen
Sydän	Takykardia, sydämentykytys	Angina pectoris	
Verisuonisto	Punoitus		

Ruoansulatuskanava		Vatsakipu, ripuli, dyspepsia, pahoinvointi, oksentelu	
Iho ja ihonalainen kudosis		lhottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihassärky	
Munuaiset ja virtsatiet		Polyuria	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Ääreisturvotus	Voimattomuus, väsymys	

Valmisteen käytöstä on saatu hyvin harvoin spontaaneja raportteja seuraavista haittavaikutuksista (<1/10 000): ien hypertrofia, maksan transaminaasiarvojen palautuva suureneminen seerumissa, hypotensio, tihentynyt virtsaamistarve ja rintakipu.

Jotkut dihydropyridiinit saattavat aiheuttaa harvoin prekordiaalista kipua tai angina pectorista. Angina pectorista sairastaville potilaille saattaa erittäin harvinaisissa tapauksissa tulla kohtauksia useammin, kohtaukset saattavat kestää kauemmin tai olla aiempaa vaikeampia. Yksittäisille potilaille voi tulla sydäninfarkti.

Lerkanidipiini ei näytä vaikuttavan haitallisesti veren sokeritasoon tai seerumin lipiditasoon.

#### 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](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

#### **4.9 Yliannostus**

Valmisteen käytöstä on raportoitu muutamia yliannostustapauksia (otettu 40–800 mg lerkanidipiinia, myös itsemurhatarkoituksessa).

#### Oireet

Kuten muidenkin dihydropyridiinien yliannostuksen, myös lerkanidipiinin yliannostuksen voidaan odottaa aiheuttavan liiallista perifeeristä vasodilataatiota. Yliannostuksen oireita ovat mm. huomattava verenpaineen lasku sekä reflektorinen takykardia.

## Hoito

Vaikeissa hypotensio-, bradykardia- ja tajuttomuustiloissa voi olla hyötyä verenkiertoa tukevasta hoidosta, bradykardiassa esim. laskimoon annettavasta atropiinista.

Koska lerkanidipiinin farmakologinen vaikutus on pitkä, tulee yliannoksen ottaneen potilaan verenkiertoelinten toimintaa seurata vähintään 24 tunnin ajan. Dialyysin hyödyllisyydestä ei ole tietoja. Koska lääke on erittäin lipofiilinen, on mitä todennäköisintä, että sen pitoisuus plasmassa ei anna viitettä riskivaiheen kestosta eikä dialyysistä ehkä ole hyötyä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: pääasiassa verisuonistoon vaikuttavat selektiiviset kalsiuminestäjät – dihydropyridiinijohdokset

ATC-koodi: C08CA13

#### Vaikutusmekanismi

Lerkanidipiini on dihydropyridiiniryhmään kuuluva kalsiuminestäjä, joka salpaa solukalvon läpi tapahtuvan kalsiumin virtauksen sydänlihakseen ja sileään lihakseen. Se laskee verenpainetta vaikuttamalla suoraan relaxoivasti verisuonten seinämien sileään lihakseen vähentäen siten perifeeristä kokonaisvastusta.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Vaikka lerkanidipiinin farmakokineettinen puoliintumisaika plasmassa on lyhyt, sen verenpainetta alentava vaikutus kestää pitkään. Tämä johtuu siitä, että lerkanidipiinin jakautumiskerroin solukalvoille on suuri. Sillä ei myöskään suuren verisuoniselektiivisyytensä vuoksi ole negatiivista inotrooppista vaikutusta.

Koska lerkanidipiinin aikaansaama vasodilaatio tapahtuu hitaasti, akuuttia hypotensiota ja reflektorista takykardiaa on todettu harvoin verenpainepotilailla.

Kuten muidenkin epäsymmetristen 1,4-dihydropyridiinien, myös lerkanidipiinin verenpainetta alentava vaikutus johtuu lähinnä sen (S)-enantiomeerista.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Terapeuttisten indikaatioiden tueksi tehtyjen kliinisten tutkimusten lisäksi tehtiin vielä kontrolloimaton mutta satunnaistettu suppea tutkimus potilaille, joilla oli vaikea verenpainetauti (k.a.  $\pm$  SD diastolinen verenpaine  $114,5 \pm 3,7$  mmHg). Tutkimuksessa todettiin, että verenpaine normalisoitui 40 %:lla tutkituista 25 potilaasta, kun lerkanidipiiniä annettiin 20 mg/vrk, ja 56 %:lla 25 potilaasta, kun lerkanidipiiniä annettiin 10 mg kahdesti päivässä. Lumekontrolloidussa, satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa tutkittiin potilaita, joilla pelkästään systolinen verenpaine oli koholla. Lerkanidipiini alensi systolista verenpainetta keskimääräisestä lähtöarvosta  $172,6 \pm 5,6$  mmHg arvoon  $140,2 \pm 8,7$  mmHg.

### **5.2 Farmakokinetiikka**

#### Imeytyminen



Suun kautta annettu 10–20 mg:n lerkanidipiiniannos imeytyy täydellisesti, ja huippupitoisuudet plasmassa,  $3,30 \text{ ng/ml} \pm 2,09 \text{ SD}$  ja vastaavasti  $7,66 \text{ ng/ml} \pm 5,90 \text{ SD}$ , saavutetaan 1,5–3 tunnin kuluttua annoksen antamisesta.

Lerkanidipiinin kahden enantiomeerin pitoisuus plasmassa on samanlainen: huippupitoisuus plasmassa saavutetaan samassa ajassa, (S)-enantiomeerin huippupitoisuus ja AUC ovat keskimäärin 1,2-kertaiset ja kahden enantiomeerin eliminaation puoliintumisajat ovat olennaisesti samat. Enantiomeerien interkonversiota in vivo ei havaita.

Suuren alkureitin metabolian vuoksi ruokailun jälkeen suun kautta annetun lerkanidipiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 10 %, mutta se pienenee kolmannekseen, kun lerkanidipiiniä annetaan terveille vapaaehtoisille tyhjän vatsaan.

Suun kautta otetun lerkanidipiinin hyötyosuus suurenee nelinkertaiseksi kun lerkanidipiiniä annetaan korkeintaan 2 tuntia runsaasti rasvaa sisältävän aterian jälkeen. Tämän vuoksi Zanidip-tabletit tulisi ottaa ennen ruokailua.

### Jakautuminen

Jakautuminen plasmasta kudoksiin ja elimiin on nopeaa ja laajamittaista. Lerkanidipiini sitoutuu seerumin proteiineihin yli 98-prosenttisesti. Koska plasman proteiinipitoisuus on tavallista pienempi potilailla, joilla on vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta, sitoutumattoman lääkkeen osuus saattaa heillä olla tavallista suurempi.

### Biotransformaatio

Lerkanidipiini metaboloituu suureksi osaksi CYP 3A4:n vaikutuksesta; lähtöainetta ei ole todettu virtsassa eikä ulosteessa. Pääasiassa se muuntuu vaikuttamattomiksi metaboliiteiksi, ja n. 50 % annoksesta erittyy virtsaan.

Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt in vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että lerkanidipiini estää CYP 3A4 -entsyymin toimintaa jonkin verran, kun pitoisuudet plasmassa ovat 160 kertaa niin suuret kuin 20 mg:n annosta käytettäessä saavutettavat huippupitoisuudet, ja samoin CYP 2D6:n toimintaa, kun pitoisuudet ovat 40 kertaa niin suuret.

Lisäksi ihmisille tehdyissä interaktiotutkimuksissa on osoitettu, että lerkanidipiini ei muuta midatsolaamin eikä metoprololin pitoisuutta plasmassa. Midatsolaami on tyypillinen CYP 3A4:n ja metoprololi CYP 2D6:n substraatti. Tämän vuoksi lerkanidipiinin hoitoannosten ei oleteta estävän CYP 3A4:n ja CYP 2D6:n metaboloimien lääkkeiden biotransformaatiota.

### Eliminaatio

Eliminaatio tapahtuu pääasiassa biotransformaation kautta. Terminaalisen puoliintumisajan on laskettu olevan keskimäärin 8–10 tuntia, mutta terapeuttinen vaikutus kestää 24 tuntia, koska lääke sitoutuu voimakkaasti lipidikalvoihin. Jatkovasti käytetyn valmisteen ei ole todettu kertyvän elimistöön.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Suun kautta annettu Zanidip saa plasmassa aikaan lerkanidipiinipitoisuudet, jotka eivät ole suoraan suhteessa annokseen (epälineaarinen kinetiikka). Kun käytetään annoksia 10, 20 tai 40 mg, huippupitoisuuksien suhde plasmassa on 1:3:8 ja pitoisuuspinta-alojen (AUC) suhde 1:4:18, mikä viittaa alkureitin aineenvaihdunnan progressiiviseen saturoitumiseen. Näin ollen hyötyosuus kasvaa annoksen suurentamisen myötä.

### Lisätietoa erityisryhmistä

lääkällä potilailla ja potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta, lerkanidipiinin farmakokinetiikan on todettu olevan samanlainen kuin muilla potilailla. Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai on dialyysihoidossa, lääkeaineen pitoisuus on tavallista suurempi (noin 70 %). Keskivaikean tai vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä lerkanidipiinin systeeminen hyötyosuus on todennäköisesti tavallista suurempi, koska lääke yleensä metaboloituu laajamittaisesti maksassa.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisten tietojen perusteella ihmiselle ei aiheudu erityistä haittaa. Asiaa on selvitetty perinteisillä tutkimuksilla, joissa tarkasteltiin turvallisuusfarmakologiaa, toistuvien annosten toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenista potentiaalia ja lisääntymistoksisuutta.

Turvallisuusfarmakologiset eläinkokeet eivät ole osoittaneet, että verenpainetta alentavat annokset vaikuttaisivat autonomiseen hermostoon, keskushermostoon tai maha-suolikanavan toimintaan.

Pitkäaikaistutkimuksissa rotilla ja koirilla todetut relevantit vaikutukset liittyivät suoraan tai epäsuorasti suurten kalsiuminestäjäannosten tunnettuihin vaikutuksiin, jotka pääasiassa heijastavat korostunutta farmakodynaamista vaikutusta.

Lerkanidipiini ei ollut genotoksinen eikä viitteitä karsinogeenisuudesta ilmennyt.

Lerkanidipiini ei vaikuttanut rottien hedelmällisyyteen eikä niiden yleiseen lisääntymiskykyyn.

Teratogeenisiä vaikutuksia ei todettu rotilla eikä kaniineilla. Rotilla suuret lerkanidipiiniannokset aiheuttivat kuitenkin alkuiden menetystä sekä ennen niiden kiinnittymistä kohdun limakalvoon että kiinnittymisen jälkeen samoin kuin sikiönkehityksen hidastumista.

Kun suuria lerkanidipiinihydrokloridiannoksia (12 mg/kg/vuorokausi) annettiin synnytyksen aikana, ne aiheuttivat dystokiaa.

Lerkanidipiinin tai sen metaboliittien jakautumista tiineillä eläimillä ja niiden erityistä äidinmaitoon ei ole tutkittu.

Metaboliitteja ei ole arvioitu erikseen toksisuustutkimuksissa.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

*Tablettiydin:*

laktoosimonohydraatti,

mikrokiteinen selluloosa,

natriumtärkkelysglykolaatti,

povidoni K30,

magnesiumstearaatti

*Kalvopäällyste:*

hypromelloosi,

talkki,

titaanidioksidi (E 171),

makrogoli 6000,

rautaoksidi (E 172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

## **6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot**

Läpipainopakkaus alumiinista ja läpinäkymättömästä PVC:stä.

Pakkauskoot:

Zanidip® 10 mg: 7, 14, 28, 35, 50, 56, 98 ja 100 tablettia

Zanidip® 20 mg: 7, 14, 28, 35, 42, 50, 56, 98 ja 100 tablettia\*

\*Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Takeda Oy, PL 1406, 00101 Helsinki

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Zanidip 10 mg:12469

Zanidip 20 mg: 17837

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

Zanidip 10 mg: 9.2.1998

Zanidip 20 mg: 14.7.2003

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

Zanidip 10 mg: 18.6.2007

Zanidip 20 mg: 18.6.2007

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

21.10.2014