

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oridip 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Oridip 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Oridip 10 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää vaikuttavana aineena 10 mg lerkanidipiinihydrokloridia, joka vastaa 9,4 mg:aa lerkanidipiiniä.

Oridip 20 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää vaikuttavana aineena 20 mg lerkanidipiinihydrokloridia, joka vastaa 18,8 mg:aa lerkanidipiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Oridip 10 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Keltainen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja jonka toinen puoli on sileä. Tabletin halkaisija on 6,5 mm.

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

Oridip 20 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja jonka toinen puoli on sileä. Tabletin halkaisija on 8,5 mm.

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Oridip on tarkoitettu 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.

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

Antotapa

Oraaliseen käyttöön.

Tabletti otetaan riittävän nestemäärän kanssa (esimerkiksi lasi vettä).

Jos potilaan tilaa ei pystytä hallitsemaan riittävästi yhdellä verenpainelääkkeellä, saattaa lerkanidipiinin 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.

Käyttö ikääntyneille potilaille:

Vaikka vuorokausiannosta ei farmakokineettisten ja kliinisten tutkimustulosten perusteella tarvitse muuttaa, iäkkäiden potilaiden hoitoa aloitettaessa on kuitenkin noudatettava erityistä varovaisuutta.

Käyttö lapsille ja nuorille:

Oridipin käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

Annostus munuaisten tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä:

Erytyistä varovaisuutta on noudatettava munuaisten tai maksan lievää tai keskivaikeaa vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoa aloitettaessa. Vaikka nämä potilasryhmät sietäisivätkin suositeltua normaaliannostusta, on annosta suurennettava 20 mg:aan päivässä varovasti. Antihypertensiivinen vaikutus voi voimistua potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, minkä vuoksi on syytä harkita annoksen muuttamista.

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle lerkanidipiinille, muille dihydropyridiineille 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
- Kuukauden sisällä sairastettu sydäninfarkti
- Seuraavien valmisteiden samanaikainen käyttö:
 - voimakkaat CYP 3A4 -entsyymin inhibiittorit (ks. kohta 4.5)
 - siklosporiini (ks. kohta 4.5)
 - greippimehu (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erytyistä varovaisuutta on noudatettava annettaessa lerkanidipiiniä sairas sinus oireyhtymää sairastaville potilaille (ellei potilaalla ole tahdistinta). Vaikka hemodynaamiikkaa 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 lerkanidipiini onkin pitkävaikutteinen, näiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Lerkanidipiini saattaa aiheuttaa harvoille potilaille prekordiaalista kipua tai angina pectorista. Angina pectorista sairastavien potilaiden kohtaukset saattavat erittäin harvinaisissa tapauksissa tihentyä, kestää kauemmin tai olla aiempaa vaikeampia. Yksittäiset potilaat voivat saada sydäninfarktin (ks. kohta 4.8).

Annostus munuaisten tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä:

Erityistä varovaisuutta on noudatettava munuaisten tai maksan lievää tai keskivaikeaa vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoa aloitettaessa. Vaikka nämä potilasryhmät sietäisivätkin suositeltua normaaliannostusta, on annosta suurennettava 20 mg:aan päivässä varovasti. Antihypertensiivinen vaikutus voi voimistua potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, minkä vuoksi on syytä harkita annoksen muuttamista.

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

Alkoholia tulee välttää, koska se voi lisätä vasodilatoristen verenpainelääkkeiden vaikutusta (ks. kohta 4.5).

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Lerkanidipiinin ja CYP 3A4 -entsyymien estäjien (esimerkiksi ketokonatsolin, itrakonatsolin, ritonaviirin, erytromysiinin, troleandomysiinin) samanaikaista käyttöä tulisi välttää (ks. kohta 4.3).

Interaktiotutkimuksessa, jossa käytettiin voimakasta CYP 3A4 -entsyymien estäjää ketokonatsolia, plasman lerkanidipiinipitoisuus lisääntyi merkittävästi (S-lerkanidipiinin pitoisuuspinta-alan (AUC) 15-kertainen lisäys ja C_{max} -arvon 8-kertainen lisäys).

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 tehdystä tutkimuksesta annettiin siklosporiinia kolme tuntia lerkanidipiinin antamisen 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 %.

Lerkanidipiiniä ei tulisi käyttää samanaikaisesti greippimehun kanssa (ks. kohta 4.3).

Lerkanidipiinin metabolia on erityisen herkkä greippimehun estävälle vaikutukselle, mikä lisää lerkanidipiinin systeemistä hyötyosuutta ja voimistaa verenpaineen laskua.

Kun vapaaehtoisille iäkkäille potilaille annettiin 20 mg lerkanidipiiniä 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.

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

Lerkanidipiinin ja CYP 3A4 -entsyymien induktorien, kuten antikonvulsanttien (esimerkiksi fenytoiinin, karbamatsapiinin) ja rifampisiinin, yhteiskäyttöön tulisi suhtautua varovaisesti, koska verenpainetta alentava vaikutus saattaa heikentyä. Verenpainetta tulisi seurata tavallista useammin yhteiskäytön aikana.

Kun lerkanidipiiniä 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.

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

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

Lerkanidipiinin (20 mg) antaminen jatkuvaa β -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.

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, β -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.

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

Lerkanidipiinin anto yhdessä diureettien ja ACE:n estäjien kanssa on osoittautunut turvalliseksi.

Alkoholia tulee välttää, koska se voi lisätä vasodilatoivien verenpainelääkkeiden vaikutusta (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Lerkanidipiiniä koskeissa 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, lerkanidipiiniä ei tule käyttää raskausaikana eikä antaa naisille, joilla on mahdollisuus tulla raskaaksi, ellei samanaikaisesti käytetä tehokasta raskaudenehkäisyä.

Imetys

Voimakkaan lipofiilisyytensä vuoksi lerkanidipiiniä todennäköisesti erittyy äidinmaitoon. Sen vuoksi sitä ei tule antaa imettäville äideille.

Hedelmällisyys

Lerkanidipiiniä koskevia kliinisiä tietoja ei ole käytettävissä. Siittiöiden päässä esiintyviä palautuvia biokemiallisia muutoksia, jotka voivat vaikeuttaa hedelmöitymistä, 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

Lerkanidipiinistä saadut kliiniset kokemukset osoittavat, että se ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Lerkadinipiinin käytössä 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.

Haittavaikutusten ilmenemisen luokituksessa on käytetty seuraavia termejä:

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 (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutusten taulukointi

Kuten taulukosta ilmenee, tavallisimpia kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa raportoituja haittavaikutuksia ovat päänsärky, heitehuimaus, ääreisturvotus, takykardia, sydämentykytys ja punoitus, joita kaikkia esiintyy alle 1 % :lla potilaista.

Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinainen	Yliherkkyys
Psyykkiset häiriöt	Harvinainen	Uneliaisuus
Hermosto	Melko harvinainen	Päänsärky, heitehuimaus
Sydän	Melko harvinainen	Takykardia, sydämentykytys
	Harvinainen	Angina pectoris
Verisuonisto	Melko harvinainen	Punoitus
	Hyvin harvinainen	Pyörtyminen
Ruoansulatuselimistö	Harvinainen	Pahoinvointi, ruoansulatushäiriö, ripuli, vatsakipu, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudος	Harvinainen	Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinainen	Lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen	Polyuria
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinainen	Ääreisturvotus
	Harvinainen	Voimattomuus, väsymys

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

Lerkanidipiini saattaa aiheuttaa harvoille potilaille prekordiaalista kipua tai angina pectorista. Angina pectorista sairastavien potilaiden kohtaukset saattavat erittäin harvinaisissa tapauksissa tihentyä, kestää kauemmin tai olla aiempaa vaikeampia. Yksittäiset potilaat voivat saada sydäninfarktin.

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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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

Valmisteen käytöstä on raportoitu kolme yliannostustapausta (150 mg, 280 mg ja 800 mg lerkanidipiiniä otettu itsemurhatarkoituksessa). Ensimmäisellä potilaalla ilmeni uneliaisuutta, ja hänelle tehtiin mahahuuhtelu. Toinen potilas sai kardiogeenisen sokin ja vaikean sydänlihaskemian sekä lievän munuaisten vajaatoiminnan. Häntä hoidettiin suurilla annoksilla katekolamiineja, furosemideja, digitaalista ja parenteraalista plasmatilavuuden lisääjää. Kolmannella potilaalla ilmeni oksentelua ja hypotensiota, ja häntä hoidettiin aktiivihieillä, ulostuslääkkeillä ja laskimonsisäisesti annettulla dopamiinilla. Kaikissa kolmessa tapauksessa potilas selvisi ilman jälkiseurauksia.

Yliannostuksen voidaan odottaa aiheuttavan liiallista perifeeristä vasodilataatiota, johon liittyy huomattava verenpaineen lasku sekä reflektorinen takykardia. Vaikeissa hypotensio-, bradykardia- ja tajuttomuustiloissa voi olla hyötyä verenkiertoa tukevasta hoidosta, esimerkiksi bradykardiassa laskimoon annettavasta atropiinista.

Koska lerkanidipiinin farmakologinen vaikutus on pitkä, yliannoksen ottaneen potilaan verenkiertoelinten toimintaa on seurattava vähintään 24 tunnin ajan. Dialyysin hyödyllisyydestä ei ole tietoja. Koska vaikuttava aine 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 kalsiumkanavan salpaajat, ATC-koodi: C08CA13

Vaikutusmekanismi

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

kokonaisvastusta. 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 ole negatiivista inotrooppista vaikutusta suuren verisuoniselektiivisyytensä vuoksi.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Lerkanidipiini on rasemaatti. Sen verenpainetta alentava vaikutus johtuu lähinnä (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. Lumecontroloidussa, 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, $3,30$ ng/ml \pm $2,09$ SD ja vastaavasti $7,66$ ng/ml \pm $5,90$ 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 kaksi tuntia runsaasti rasvaa sisältävän aterian jälkeen. Siksi lerkanidipiini 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 vaikuttavan aineen osuus saattaa olla heillä tavallista suurempi.

Biotransformaatio

Lerkanidipiini metaboloituu suureksi osaksi CYP 3A4:n vaikutuksesta; lähtöainetta ei ole todettu virtsassa eikä ulosteessa. Se muuntuu pääasiassa vaikuttamattomiksi metaboliiteiksi, ja noin 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, samoin kuin CYP 2D6:n toimintaa, kun pitoisuudet ovat 40 kertaa niin suuret.

Ihmisille tehdyissä interaktiotutkimuksissa on myös osoitettu, että lerkaniidipiini ei muuta midatsolaamin eikä metoprololin pitoisuutta plasmassa. Midatsolaami on tyypillinen CYP 3A4:n ja metoprololi CYP 2D6:n substraatti. Siksi lerkaniidipiinin hoitoannosten ei oleteta estävän CYP 3A4:n ja CYP 2D6:n metaboloimien vaikuttavien aineiden biotransformaatiota.

Eliminaatio

Lerkaniidipiini eliminoituu pääasiassa biotransformaation kautta.

Terminaalisen puoliintumisajan on laskettu olevan keskimäärin 8–10 tuntia, mutta terapeutinen vaikutus kestää 24 tuntia, koska lääke sitoutuu voimakkaasti lipidikalvoihin. Jatkuvasti käytetyn valmisteen ei ole todettu kertyvän elimistöön.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Suun kautta annettu lerkaniidipiini saa plasmassa aikaan lerkaniidipiinipitoisuudet, jotka eivät ole suoraan suhteessa annokseen (epälineaarinen kinetiikka). Kun käytetään annoksia 10, 20 ja 40 mg, huippupitoisuuksien suhde plasmassa on 1:3:8 ja pitoisuuspinta-alojen (AUC) suhde 1:4:18, mikä viittaa alkureitin aineenvaihdunnan osittaiseen saturaatioon suuremmilla annoksilla. Näin ollen hyötöosuus kasvaa annoksen suurentamisen myötä.

Ominaisuudet potilailla

Iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta, lerkaniidipiinin farmakokinetiikan on todettu olevan samanlainen kuin muilla potilailla. Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai hän on dialyysihoidossa, aktiivisen aineen pitoisuus on tavallista suurempi (noin 70 %). Potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, lerkaniidipiinin systeeminen hyötöosuus on todennäköisesti tavallista suurempi, koska lääke yleensä metaboloituu laajamittaisesti maksassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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 kalsiuminjektioannosten tunnettuihin vaikutuksiin, jotka pääasiassa heijastavat korostunutta farmakodynaamista vaikutusta.

Lerkaniidipiini ei ollut genotoksinen, eikä viitteitä karsinogeenisuudesta ilmennyt.

Lerkaniidipiini ei vaikuttanut rottien hedelmällisyyteen eikä niiden yleiseen lisääntymiskykyyn.

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

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

Lerkaniidipiinin 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

10 mg tabletin tablettiydin:

Maissitärkkelys
Natriumtärkkelysglykolaatti
Vedetön kolloidinen pioksidi
Mikrokiteinen selluloosa
Poloksameerit
Natriumstearyylifumaraatti
Makrogolit

10 mg tabletin kalvopäällyste:

Hypromelloosi
Makrogolit
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Titaanidioksidi (E171)

20 mg tabletin tablettiydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Maissitärkkelys
Natriumtärkkelysglykolaatti
Vedetön kolloidinen pioksidi
Povidoni
Natriumstearyylifumaraatti

20 mg tabletin kalvopäällyste:

Hypromelloosi
Makrogolit
Punainen rautaoksidi (E 172)
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC-alumiini-läpipainopakkaukset tai PVC/PVDC-alumiini-läpipainopakkaukset pahvikotelossa

Pakkauskoot: 7, 14, 28, 35, 42, 50, 56, 98, 100, 280 (10 x 28) kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

10 mg tabl: 25353
20 mg tabl: 25354

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.12.2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.10.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.3.2017