

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lercamed 10 mg kalvopäällysteinen tabletti

Lercamed 20 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg lercanidipiinihydrokloridia (lercanidipine hydrochloride), mikä vastaa 9,4 mg lercanidipiinia (lercanidipine).

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg lercanidipiinihydrokloridia (lercanidipine hydrochloride), mikä vastaa 18,8 mg lercanidipiinia (lercanidipine).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

10 mg kalvopäällysteinen tabletti: Laktoosi (lactose) 29 mg

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

20 mg kalvopäällysteinen tabletti: Laktoosi (lactose) 57 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

10 mg kalvopäällysteinen tabletti: Keltaiset, pyöreät, kaksoiskuperat kalvopäällysteiset tabletit, joiden halkaisija on 6,5 mm. Yhdellä puolella on jakouurre ja toisella puolella merkintä ”L”.

20 mg kalvopäällysteinen tabletti: Vaaleanpunaiset, pyöreät, kaksoiskuperat kalvopäällysteiset tabletit, joiden halkaisija on 8,5 mm. Yhdellä puolella on jakouurre ja toisella puolella merkintä ”L”.

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lercamed 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 pitää tapahtua vähitellen, sillä maksimaalisen verenpainetta alentavan vasteen saavuttamiseen voi kulua noin kaksi viikkoa.

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

Läkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

Lercamed-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa 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. Verenpainetta alentava vaikutus saattaa vahvistua, jos potilas sairastaa maksan vajaatoimintaa, ja tämän vuoksi annoksen muuttamista pitäisi harkita.

Lerkanidipiini on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 30 ml/min), mukaan lukien dialyysihoitoa saavat potilaat (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Antotapa

Ennen valmisteen käyttöä huomioon otettavat varoimet:

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Vasemman kammion ulosvirtauseste
- Hoitamaton kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
- Epästabiili angina pectoris tai äskettäinen (kuukauden sisällä tapahtunut) sydäninfarkti
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 30 ml/min), mukaan lukien dialyysihoitoa saavat potilaat
- Seuraavien valmisteiden samanaikainen käyttö:
 - o voimakkaat CYP3A4:n estäjät (ks. kohta 4.5)
 - o siklosporiini (ks. kohta 4.5)
 - o greippi tai greippimehu (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet

Sairas sinus -oireyhtymä

Lerkanidipiiniä pitää antaa varoen sairaus sinus -oireyhtymää sairastaville potilaille, joilla ei ole tahdistinta.

Vasemman kammion toimintahäiriö

Vaikka hemodynaamikkaa koskevissa kontrolloiduissa tutkimuksissa ei todettu kammioitoiminnan huonontumista, on kuitenkin syytä noudattaa varovaisuutta annettaessa valmistetta potilaille, joilla on vasemman kammion toimintahäiriö.

Iskeeminen sydänsairaus

On esitetty, että eräät lyhytvaikutteiset dihydropyridiinit saattavat suurentaa iskeemistä sydänsairautta sairastavien potilaiden kardiovaskulaarista riskiä. Vaikka lerkanidipiini onkin pitkävaikutteinen, näiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

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

Annostus munuaisten tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä

Erityistä varovaisuutta on noudatettava munuaisten lievää tai keskivaikeaa vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoa aloitettaessa. Vaikka nämä potilasryhmät sietäisivätkin suositeltua 10 mg:n vuorokausiannosta, on annoksen suurentamiseen 20 mg:aan päivässä suhtauduttava varovasti. Verenpainetta alentava vaikutus saattaa vahvistua, jos potilas sairastaa keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa, ja tämän vuoksi annoksen muuttamista pitäisi harkita. Lerkanidipiini on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 30 ml/min), mukaan lukien dialyysihoitoa saavat potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Peritoneaalidialyysi

Lerkanidipiinin käyttöön on liittynyt peritoneaalidialyysipotilailla samean peritoneaalinesteen kehittymistä. Sameus johtuu peritoneaalinesteen triglyseridipitoisuuden suurenemisesta. Tämän ilmiön mekanismeja ei tunneta, ja sameus häviää yleensä pian lerkanidipiinihoidon lopettamisen jälkeen. Tämä on tärkeä tunnistaa, sillä sameaa peritoneaalineestettä voidaan erehtyä pitämään merkinä tarttuvasta vatsakalvontulehduksesta, joka tällöin tarpeettomasti johtaisi sairaalahoitoon ja empiiriseen antibioottihoitoon.

CYP 3A4:n induktorit

CYP3A4-entsyymien induktorit, kuten antikonvulsantit (esim. fenytoiini, karbamatsepiini) ja rifampisiini, saattavat pienentää lerkanidipiinin pitoisuutta plasmassa, ja siten lerkanidipiinin teho voi olla odotettua pienempi (ks. kohta 4.5).

Alkoholi

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

Laktoosi

Tämä lääke sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

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

Pediatriset potilaat

Lerkanidipiinin tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu lasten hoidossa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaisen käytön vasta-aiheet

CYP3A4:n estäjät

Lerkanidipiinin tiedetään metaboloituvan CYP3A4-entsyymin välityksellä. Tämän vuoksi CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö saattaa vaikuttaa lerkanidipiinin metaboliaan ja eliminaatioon.

Yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa käytettiin voimakasta CYP3A4:n estäjää ketokonatsolia, lerkanidipiinin pitoisuus plasmassa suureni huomattavasti (eutomeerin S-lerkanidipiinin pitoisuus-aikakäyrän pinta-alan (AUC) 15-kertainen suureneminen ja C_{max} -arvon 8-kertainen suureneminen).

Lerkanidipiinin ja CYP3A4:n estäjien (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri, erytromysiini, troleandomysiini, klaritromysiini) samanaikaista käyttöä pitää välttää (ks. kohta 4.3).

Siklosporiini

Siklosporiinin ja lerkanidipiinin samanaikaisen käytön on havaittu johtavan molempien lääkeaineiden suurentuneisiin pitoisuuksiin plasmassa. Kun terveillä nuorilla vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa annettiin siklosporiinia 3 tuntia lerkanidipiinin annon jälkeen, lerkanidipiinin pitoisuus plasmassa ei muuttunut, mutta siklosporiinin AUC suureni 27 %. Kun lerkanidipiinia ja siklosporiinia annettiin samanaikaisesti, lerkanidipiinin pitoisuus suureni kuitenkin kolminkertaiseksi ja siklosporiinin AUC suureni 21 %. Siklosporiinia ja lerkanidipiinia ei pidä käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3).

Greippi ja greippimehu

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

Samanaikaista käyttöä ei suositella

CYP3A4:n induktorit

Lerkanidipiinin ja CYP3A4:n induktorien, kuten antikonvulsanttien (esim. fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsipiini) ja rifampisiinin, yhteiskäyttöön pitäisi suhtautua varovaisesti, koska verenpainetta alentava vaikutus saattaa heikentyä. Verenpainetta pitäisikin seurata tavallista tiheämmin yhteiskäytön aikana (ks. kohta 4.4).

Alkoholi

Alkoholin käyttöä pitää välttää, sillä se voi voimistaa vasodilatoivien verenpainelääkkeiden vaikutusta (ks. kohta 4.4).

Varotoimet, mukaan lukien annoksen muuttaminen

CYP3A4-entsyymien substraattit

Varovaisuutta on noudatettava, kun lerkanidipiinia määrätään yhdessä muiden CYP3A4:n substraattien kanssa (terfenadiini, astemitsoli, III luokan sydämen rytmihäiriölääkkeet, kuten amiodaroni, kinidiini ja sotaloli).

Midatsolaami

Kun vapaaehtoisille, iäkkäille potilaille annettiin lerkanidipiinia (20 mg) yhdessä midatsolaamin kanssa suun kautta, lerkanidipiinin imeytyminen lisääntyi (noin 40 %) ja imeytymisnopeus hidastui (huippupitoisuuden saavuttamiseen kulunut aika [t_{max}] lyheni 1,75 tunnista 3 tuntiin). Midatsolaamin pitoisuudet eivät muuttuneet.

Metoprololi

Kun lerkanidipiinia 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 lerkanidipiinia käytetään muiden saman ryhmän lääkkeiden kanssa. Lerkanidipiinia voidaan siis antaa turvallisesti yhdessä beetasalpaajien kanssa, mutta annoksen muuttaminen saattaa olla aiheellista.

Digoksiini

Lerkanidipiinin (20 mg) anto jatkuvaa \square -metyylidigoksiinihoitoa saaville potilaille ei aiheuttanut farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Digoksiinin C_{max} suureni kuitenkin keskimäärin 33 %, mutta pitoisuus-aikakäyrän pinta-ala (AUC) ja munuaispuhdistuma eivät muuttuneet merkittävästi. Digoksiinia ja lerkanidipiinia samanaikaisesti saavia potilaita on seurattava tarkkaan mahdollisten digoksiinitoksisuusoireiden varalta.

Samanaikainen käyttö muiden lääkkeiden kanssa

Fluoksetiini

Lerkanidipiinin farmakokinetiikan ei havaittu muuttuvan kliinisesti merkittävässä määrin fluoksetiinilla (CYP2D6:n ja CYP3A4:n estäjä) tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa, johon osallistui 65-vuotiaita (± 7 v) vapaaehtoisia.

Simetidiini

Lerkanidipiinin pitoisuudet plasmassa 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.

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 aktiivisen metaboliitin, □-hydroksihapon, AUC kasvoi 28 %. On epätodennäköistä, että näillä muutoksilla olisi klinistä merkitystä. Yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa, kun lerkanidipiini otetaan suositusten mukaisesti aamulla ja simvastatiini illalla.

Diureetit ja ACE:n estäjät

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

Muut verenpaineeseen vaikuttavat lääkkeet

Kuten kaikkien verenpainelääkkeiden kohdalla, verenpainetta alentava vaikutus voi lisääntyä, kun lerkanidipiinia käytetään muiden verenpaineeseen vaikuttavien lääkkeiden kanssa. Tällaisia ovat esimerkiksi virtsaoireiden hoitoon käytettävät alfasalpaajat, trisykliset masennuslääkkeet ja neuroleptit. Toisaalta verenpainetta alentava vaikutus voi vähentyä, kun samanaikaisesti käytetään kortikosteroideja.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Lerkanidipiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa riittävästi tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu teratogeenisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.3), mutta niitä on havaittu muiden dihydropyridiiniyhdisteiden käytön yhteydessä. Lerkanidipiinin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö lerkanidipiini tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Lerkanidipiinia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Lerkanidipiinia 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, on harkittava kalsiumkanavan salpaajia mahdollisena syynä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Lercamed -valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Sen käytön suhteen on kuitenkin noudatettava varovaisuutta, koska käytön aikana saattaa ilmetä heitehuimausta, voimattomuutta, väsymystä ja harvemmin uneliaisuutta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lerkanidipiinin turvallisuutta (käytettäessä 10–20 mg:n annoksia kerran vuorokaudessa) on arvioitu kaksoissokkoutetuissa, lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (1 200 potilasta sai lerkanidipiinia ja 603 potilasta lumelääkettä) sekä pitkäkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa, joista osa oli vaikuttavan aineen suhteen kontrolloituja ja osa ei ja joihin osallistui kaikkiaan 3 676 lerkanidipiinia saanutta verenpainepotilasta.

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeisessä käytössä ovat olleet ääreisturvotus, päänsärky, punoitus, takykardia ja sydämentykytys.

Alla olevassa taulukossa kliinisissä tutkimuksissa raportoidut ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä käytössä maailmanlaajuisesti havaitut haittavaikutukset, joilla on perusteltu syyssuhde lerkanidipiinin käytön kanssa, on lueteltu MedDRA-elinluokitusjärjestelmän ja seuraavien esiintyvyyssuokkien 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 esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset esitetään kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

MedDRA-elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys	
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus	Uneliaisuus Pyörtäminen	
Sydän	Takykardia Sydämentykytys		Angina pectoris	
Verisuonisto	Punoitus	Hypotensio		
Ruoansulatuselimistö		Dyspepsia Pahoinvointi Ylävatsakipu	Oksentelu Ripuli	Ien hypertrofia ¹ Peritoneaalisen sameus ¹
Maksa ja sappi				Seerumin transaminaasiarvojen suureneminen ¹
Iho ja ihonalainen kudus		Ihottuma Kutina	Urtikaria	Angioedeema ¹
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu		
Munuaiset ja virtsatiet		Polyuria	Tiheä virtsaamistarve	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Perifeerinen edeema	Voimattomuus Väsämys	Rintakipu	

¹Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä maailmanlaajuisessa käytössä spontaanisti raportoidut haittavaikutukset

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ääreisturvotuksen esiintyvyys oli 0,9 % lerkanidipiinin käytön (10–20 mg) yhteydessä ja 0,83 % lumelääkkeen käytön yhteydessä. Osuus nousi 2 %:iin, kun tarkasteltiin koko tutkimuspopulaatiota pitkäkestoiset kliiniset tutkimukset mukaan lukien.

Lerkanidipiini ei näytä vaikuttavan haitallisesti veren sokeriarvoihin tai seerumin rasva-arvoihin. Jotkin dihydropyridiinit saattavat harvoille potilaille aiheuttaa prekordiaalista kipua tai angina pectorista. Angina pectorista sairastavien potilaiden kohtaukset saattavat hyvin harvinaisissa tapauksissa tihentyä, kestää kauemmin tai olla aiempaa vaikeampia. Yksittäisille potilaille voi tulla sydäninfarkti.

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

Lerkanidipiinin käytöstä on raportoitu muutamia yliannostustapauksia, joissa otetut annokset ovat olleet pienimmillään 30–40 mg ja suurimmillaan 800 mg, mukaan lukien yksi itsemurhayritys.

Oireet

Kuten muidenkin dihydropyridiiniin yliannostuksen, myös lerkanidipiinin yliannostus johtaa liialliseen ääreisverisuonten laajenemiseen, johon liittyy huomattava hypotensio ja refleksitakykardia. Hyvin suuria annoksia käytettäessä ääreisselektiivisyys voi kuitenkin hävitä, mikä aiheuttaa bradykardian ja negatiivisen inotrooppisen vaikutuksen. Tavallisimpia yliannostustapauksiin liittyneitä haittavaikutuksia ovat olleet hypotensio, heitehuimaus, päänsärky ja sydämentykytys.

Hoito

Kliinisesti merkittävä hypotensio vaatii aktiivista kardiovaskulaarista tukea, kuten sydäntoiminnan ja hengityksen tiheää seuranta, raajojen kohottamista ja kiertävän nestetilavuuden ja virtsanerityksen seuranta.

Koska lerkanidipiinin farmakologinen vaikutus on pitkäkestoinen, pitää potilaan verenkiertoelinten toimintaa seurata vähintään 24 tunnin ajan. Koska valmisteen sitoutuminen proteiineihin on suurta, dialyysi ei todennäköisesti ole tehokas. Kun potilaalle odotetaan olevan kehityksessä keskivaikea tai vaikea myrkytystila, hänen tilaansa on seurattava tehovalvonnan yksikössä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Pääasiassa verisuonistoon vaikuttavat selektiiviset kalsiumkanavan salpaajat, dihydropyridiinijohdokset, ATC-koodi: C08CA13

Vaikutusmekanismi

Lerkanidipiini on dihydropyridiiniryhmään kuuluva kalsiumin estäjä, 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.

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-dihydropyridiiniin, myös lerkanidipiinin verenpainetta alentava vaikutus johtuu lähinnä sen (S)-enantiomeerista.

Kliininen teho ja turvallisuus

Lerkanidipiinin kliinistä tehoa ja turvallisuutta (käytettäessä 10–20 mg:n annoksia kerran vuorokaudessa) on arvioitu kaksoissokkoutetuissa, lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (1 200 potilasta sai lerkanidipiinia ja 603 potilasta lumelääkettä) sekä pitkäkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa, joista osa oli vaikuttavan aineen suhteen kontrolloituja ja osa ei ja joihin osallistui kaikkiaan 3 676 verenpainepotilasta.

Useimmat kliiniset tutkimukset on toteutettu lievää tai keskivaikeaa verenpainetauti sairastavilla potilailla (mukaan lukien iäkkäitä potilaita ja diabeetikkoja), jotka saivat lerkanidipiinia joko yksinään tai yhdessä ACE:n estäjien, diureettien tai beetasalpaajien kanssa.

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 lerkanidipiinia annettiin 20 mg/vrk, ja 56 %:lla 25 potilaasta, kun lerkanidipiinia annettiin 10 mg kahdesti päivässä. Lumekontrolloidussa, satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 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.

Pediatriset potilaat

Pediatrisille potilaille ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia.

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 puoliintumisaajat ovat olennaisesti samat. Enantiomeerien interkonversiota ei havaita *in vivo*.

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

Suun kautta otetun lerkanidipiinin hyötyosuus suurenee nelinkertaiseksi, kun lerkanidipiinia annetaan korkeintaan 2 tuntia runsaasti rasvaa sisältävän aterian jälkeen. Tämän vuoksi lerkanidipiini pitäisi 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 lääkeaineen osuus saattaa heillä olla tavallista suurempi.

Biotransformaatio

Lerkanidipiini metaboloituu suureksi osaksi CYP3A4:n vaikutuksesta; kanta-ainetta ei ole todettu virtsassa eikä ulosteessa. Pääasiassa se muuntuu vaikuttamattomiksi metaboliiteiksi, ja n. 50 % annoksesta erittyy virtsaan.

Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt tutkimukset *in vitro* ovat osoittaneet, että lerkanidipiini estää CYP3A4-entsyymin toimintaa jonkin verran, kun pitoisuudet plasmassa ovat 160 kertaa niin suuret

kuin 20 mg:n annosta käytettäessä saavutettavat huippupitoisuudet, ja samoin CYP2D6:n toimintaa, kun pitoisuudet ovat 40 kertaa niin suuret.

Lisäksi ihmisillä tehdyissä yhteisvaikutustutkimuksissa on osoitettu, että lerkanidipiini ei muuta midatsolaamin eikä metoprololin pitoisuutta plasmassa. Midatsolaami on tyypillinen CYP3A4:n ja metoprololi CYP2D6:n substraatti. Tämän vuoksi lerkanidipiinin hoitoannosten ei odoteta estävän CYP3A4:n ja CYP2D6: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 lipidiäivoihin. Jatkuvasti käytetyn valmisteiden ei ole todettu kertyvän elimistöön.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Suun kautta annettu Lercamed 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 pitoisuus-aikakäyrän pinta-alojen (AUC) suhde 1:4:18, mikä viittaa alkureitin aineenvaihdunnan progressiiviseen saturaantumiseen. Näin ollen hyötyosuus kasvaa annoksen suurentamisen myötä.

Erityisryhmät

Iäkkäillä 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 hän 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

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

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 alkioiden 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 ja/tai sen metaboliittien jakautumista tiineillä eläimillä ja niiden eritystä äidinmaitoon ei ole tutkittu.

Metaboliitteja ei ole arvioitu erikseen toksisuustutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Magnesiumstearaatti (E572)

Povidoni (E1201)

Natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A

Laktoosimonohydraatti

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Kalvopäällyste:

10 mg kalvopäällysteinen tabletti:

Makrogoli

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu

Talkki

Titaanidioksidi (E 171)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

20 mg kalvopäällysteinen tabletti:

Makrogoli

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu

Talkki

Titaanidioksidi (E 171)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Punainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaus (alumiini/PVC/PVDC).

Pakkauskoot:

100 kalvopäällysteistä tablettia

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Omet Pharma AB

Tippvägen 2.

296 35 Åhus

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

10 mg: MTnr 41133

20 mg: MTnr 41134

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.03.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lercamed 10 mg filmdragerad tablett
Lercamed 20 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 10 mg filmdragerad tablett innehåller lercanidipinhydroklorid 10 mg (motsvarande 9,4 mg lercanidipin).

Varje 20 mg filmdragerad tablett innehåller lercanidipinhydroklorid 20 mg (motsvarande 18,8 mg lercanidipin).

Hjälpämne(n) med känd effekt

En 10 mg filmdragerad tablett innehåller 29 mg laktosmonohydrat.

En 20 mg filmdragerad tablett innehåller 57 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

10 mg filmdragerad tablett:

Gula, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med en brytskåra på en sida och märkta med "L" på den andra sidan. Tablettens diameter är 6,5 mm.

20 mg filmdragerad tablett:

Rosa, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med en brytskåra på en sida och märkta med "L" på den andra sidan. Tablettens diameter är 8,5 mm.

Skåran är endast till för att underlätta brytning för att underlätta sväljning och inte för att dela i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lercamed är indicerat hos vuxna för behandling av lätt till måttlig essentiell hypertoni.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen är 10 mg peroralt en gång dagligen minst 15 minuter före måltid. Dosen kan ökas till 20 mg beroende på den enskilda patientens reaktion.

Dostitrering bör ske gradvis eftersom det kan ta omkring två veckor innan maximal antihypertensiv verkan uppnås.

I de fall där monoterapi med Lercamed inte ger tillfredsställande effekt kan det vara lämpligt att kombinera Lercamed med ett betareceptorblockerande läkemedel (atenolol), ett diuretikum (hydroklorotiazid) eller en ACE-hämmare (kaptopril eller enalapril).

Eftersom dosresponskurvan är brant med en plåtå vid doser mellan 20 och 30 mg är det osannolikt att man får en bättre effekt med högre doser medan riskerna för biverkningar ökar.

Äldre patienter

Försiktighet bör iakttagas när man påbörjar behandling av äldre patienter, även om farmakokinetiska data och klinisk erfarenhet tyder på att den dagliga dosen inte behöver justeras.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av Lercamed för barn upp till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Försiktighet bör iakttagas när behandling påbörjas hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion. Även om de doser som vanligen rekommenderas kan tolereras, bör dosökning till 20 mg dagligen ske försiktigt. Den blodtryckssänkande effekten kan vara förhöjd hos patienter med nedsatt leverfunktion, och dosen kan därför behöva justeras.

Lerkanidipin är kontraindicerat till patienter med gravt nedsatt lever- eller njurfunktion (GFR < 30 ml/min), inklusive patienter som genomgår dialys (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Administreringssätt

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas före hantering eller administrering av läkemedlet:

- Lercamed bör helst tas på morgonen minst 15 minuter före frukost.
- Lercamed ska inte tas tillsammans med grapefruktjuice (se avsnitt 4.3 och 4.5).

4.3. Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter med aortstenos.
- Obehandlad hjärtsvikt.
- Instabil angina pectoris eller nyligen (inom 1 månad) haft en hjärtinfarkt.
- Gravt nedsatt leverfunktion.
- Gravt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min), inklusive patienter som genomgår dialys.
- Samtidig administrering av:
 - o starka hämmare av CYP3A4- (se avsnitt 4.5)
 - o cikosporin (se avsnitt 4.5)
 - o grapefrukt eller grapefruktjuice (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Sick-sinussyndrom

Lerkanidipin bör ges med försiktighet till patienter med sick sinussyndrom (utan pacemaker).

Nedsatt vänsterkammar funktion

Försiktighet ska iakttagas vid behandling av patienter med vänsterkammarfunktionsnedsättning, även om kontrollerade hemodynamiska studier inte visat försämring av kammarfunktionen.

Ischemisk hjärtsjukdom

Vissa kortverkande dihydroropyridinderivat kan vara förenade med ökad kardiovaskulär risk hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom. Även om lerkanidipin är långtidsverkande, skall försiktighet iakttagas vid behandling av dessa patienter.

Vissa dihydroropyridiner kan i sällsynta fall orsaka bröstsmärta eller angina pectoris. I mycket sällsynta fall kan patienter som redan lider av angina pectoris drabbas av tätare, svårare eller mer långdragna attacker. Enstaka fall av hjärtinfarkt har rapporterats (se avsnitt 4.8).

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Försiktighet bör iakttas när behandling påbörjas hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Även om den vanligast rekommenderade dosen, 10 mg dagligen, kan tolereras, bör en ökning till 20 mg dagligen ske med försiktighet.

Den blodtryckssänkande effekten kan vara förhöjd hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och dosen kan därför behöva justeras.

Lerkanidipin är kontraindicerat till patienter med gravt nedsatt lever- eller njurfunktion (GFR < 30 ml/min), inklusive patienter som genomgår hemodialys (se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.3).

Peritonealdialys

Lerkanidipin har associerats med bildning av grumligt peritonealt utflöde hos patienter som genomgår peritonealdialys. Grumligheten beror på en ökad triglyceridkoncentration i peritonealutflödet. Även om mekanismen är okänd tenderar grumligheten att försvinna kort efter det att administrationen av lerkanidipin upphör. Detta är en viktig association att känna till då ett grumligt peritonealt utflöde kan misstas för en infektiös peritonit med onödig sjukhusvård och empirisk antibiotikabehandling som följd.

CYP3A4-inducerare

CYP 3A4-inducerare som antiepileptika (t.ex. fenytoin, karbamazepin) och rifampicin kan reducera lerkanidipin plasmanivåer och därmed kan lerkanidipins effektivitet bli mindre än väntad (se avsnitt 4.5).

Alkohol

Alkohol bör undvikas eftersom det kan förstärka effekten av vasodilaterande, antihypertensiva läkemedel (se avsnitt 4.5).

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av lerkanidipin har inte dokumenterats hos barn.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontraindikationer vid samtidig användning

CYP3A4-hämmare

Det är känt att lerkanidipin metaboliseras via CYP3A4 enzym och därför kan samtidig administrering av CYP3A4-hämmare interagera med lerkanidipins metabolism och eliminering. En interaktionsstudie med en stark CYP3A4-hämmare, ketokonazol, visade en avsevärd ökning av lerkanidipin plasmanivåer (en ökning med 15 gånger av AUC och 8 gånger av C_{max} för eutomeren S-lerkanidipin).

Samtidig behandling med lerkanidipin och hämmare av CYP3A4 (t.ex. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, erytromycin, troleandomycin och klaritromycin) ska undvikas (se avsnitt 4.3).

Ciklosporin

Ökade plasmanivåer av både lerkanidipin och ciklosporin har observerats efter samtidig tillförelse. En studie med unga, friska frivilliga visades att när ciklosporin administrerades 3 timmar efter lerkanidipin ändrades inte lerkanidipins plasmanivåer, medan ciklosporins AUC ökade med 27 %. Samtidig administrering av lerkanidipin och ciklosporin har dock orsakat en trefaldig ökning av lerkanidipins plasmanivåer och en ökning på 21 % av ciklosporins AUC. Ciklosporin och lerkanidipin ska inte administreras samtidigt (se avsnitt 4.3).

Grapefrukt eller grapefruktjuice

Liksom andra dihydropyridinderivat är lerkanidipin känsligt för hämning av metaboliseringen orsakad av grapefrukt eller grapefruktjuice vilket leder till ökad systemisk tillgänglighet och ökad hypotensiv effekt. Lerkanidipin ska inte tas tillsammans med grapefrukt eller grapefruktjuice (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning rekommenderas inte

CYP3A4-inducerare

Samtidig administrering av lerkanidipin och CYP3A4-inducerare såsom antiepileptika (t.ex. fenytoin, fenobarbital, karbamazepin) och rifampicin bör genomföras med försiktighet eftersom den antihypertensiva effekten kan reduceras och blodtrycket bör därför övervakas oftare än normalt (se avsnitt 4.4).

Alkohol

Alkohol bör undvikas eftersom det kan förstärka effekten av vasodilaterande, antihypertensiva läkemedel (se avsnitt 4.4).

Försiktighet inklusive dosjustering

CYP3A4-substrat

Försiktighet bör iakttagas när lerkanidipin administreras tillsammans med andra substrat till CYP3A4, såsom terfenadin, astemizol, antiarytmika av klass III som amiodaron, kinidin, sotalol.

Midazolam

När en dos på 20 mg gavs tillsammans med midazolam peroralt till äldre frivilliga ökade lerkanidipins absorption (med ca 40 %) och absorptionshastigheten minskade (t_{max} försenades från 1,75 till 3 timmar). Midazolamkoncentrationen ändrades inte.

Metoprolol

När lerkanidipin administrerades tillsammans med metoprolol, en beta-blockerare som elimineras huvudsakligen via levern, ändrades inte metoprolols biotillgänglighet medan lerkanidipins reducerades med 50 %. Denna effekt kan bero på minskningen av blodflödet i levern som orsakas av beta-blockerare och kan därför uppstå med andra läkemedel i samma klass. Följaktligen kan lerkanidipin administreras säkert tillsammans med beta-adrenoceptor blockerande läkemedel, men dosjustering kan krävas.

Digoxin

Samtidig tillförelse av 20 mg lerkanidipin hos patienter som under lång tid behandlades med β -metyldigoxin visade inga tecken på farmakokinetisk interaktion. Däremot observerades en genomsnittlig ökning med 33 % av digoxins C_{max} medan AUC och njureliminering inte ändrades signifikant. Patienter som samtidigt behandlas med digoxin bör stå under noggrann klinisk observation för att upptäcka tecken på toxiska effekter av digoxin.

Samtidig användning av andra läkemedel

Fluoxetin

En interaktionsstudie med fluoxetin (en hämmare av CYP2D6 och CYP3A4) utförd på frivilliga i åldern 65 ± 7 år gav ingen förändring av lerkanidipins farmakokinetik.

Cimetidin

Samtidig tillförelse av en daglig dos cimetidin på 800 mg orsakar inga signifikanta förändringar av lerkanidipinnivåerna i plasma men försiktighet skall iakttagas vid högre doser eftersom biotillgängligheten och den blodtryckssänkande effekten hos lerkanidipin kan öka.

Simvastatin

När en dos på 20 mg lerkanidipin administrerades upprepade gånger tillsammans med 40 mg simvastatin ändrades inte AUC för lerkanidipin signifikant, medan AUC för simvastatin ökade med 56 % och dess aktiva metabolit betahydroxysyra med 28 %. Det är inte troligt att sådana ändringar har klinisk relevans. Ingen interaktion förväntas när lerkanidipin administreras på morgonen och simvastatin på kvällen, såsom indikerats för sådana läkemedel.

Diuretika och ACE-hämmare

Lerkanidipin har använts tillsammans med diuretika och ACE-hämmare utan problem.

Andra läkemedel som påverkar blodtrycket

Liksom för övriga antihypertensiva läkemedel kan en ökad hypotensiv effekt observeras när lerkanidipin administreras tillsammans med andra läkemedel som påverkar blodtrycket, såsom alfa-blockerare för behandling av urinproblem, tricykliska antidepressiva läkemedel, neuroleptika. Vid samtidig behandling med kortikosteroider kan istället en minskning av den hypotensiva effekten observeras.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning av lerkanidipin hos gravida kvinnor. Djurstudier har inte visat teratogena effekter (se avsnitt 5.3), men dessa har observerats med andra dihydropyridinsubstanser. Lerkanidipin rekommenderas inte under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om lerkanidipin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Lerkanidipin bör inte användas under amning.

Fertilitet

Klinisk data av lerkanidipin saknas. Reversibla biokemiska förändringar som kan försämra befruktningen har noterats i huvudet på spermier hos vissa patienter som har behandlats med kanalblockerare. I de fall upprepade försök till *in vitro*-fertilisering misslyckas och där ingen annan förklaring kan hittas, bör möjligheten av kalciumkanalblockerare som orsak övervägas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lercamed har liten påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Försiktighet ska dock iaktas eftersom patienten kan drabbas av yrsel, asteni, trötthet och i sällsynta fall somnolens.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten av lerkanidipin vid en dos på 10-20 mg dagligen har utvärderats i dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska prövningar (med 1 200 patienter som fick lerkanidipin och 603 patienter som fick placebo) och i aktivt kontrollerade och okontrollerade kliniska prövningar över lång tid på totalt 3 676 hypertensiva patienter som fick lerkanidipin.

De vanligast rapporterade biverkningarna i kliniska prövningar och efter marknadsföring är perifert ödem, huvudvärk, ”flushing”, takykardi och hjärtklappning (palpitationer).

Biverkningstabell

I tabellen nedan listas biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar och från hela världen efter marknadsföring, och för vilka det finns ett rimligt orsakssamband, efter MedDRA systemorganklass och efter frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvens presenteras biverkningarna med den allvarligaste biverkan först.

Organsystem enligt MedDRA	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Överkänslighet	

Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel	Somnolens, Synkope	
Hjärtat	Takykardi, Palpitationer		Angina pectoris	
Blodkärl	Flushing	Hypotension		
Magtarmkanalen		Dyspepsi, Illamående, Övre buksmärta	Kräkningar, Diarré	Gingivahypertrofi ¹ Grumligt peritonealutflöde ¹
Lever och gallvägar				Förhöjt serumtransaminas ¹
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag, Pruritus	Urtikaria	Angioödem ¹
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi		
Njurar och urinvägar		Polyuri	Pollakiuri	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Perifert ödem	Asteni Trötthet	Bröstmärta	

¹biverkningar från spontanrapportering efter marknadsföring världen över

Beskrivning av utvalda biverkningar

I placebokontrollerade kliniska prövningar var incidensen av perifert ödem 0,9 % med lerkanidipin 10-20 mg och 0,83 % med placebo. Denna frekvens nådde 2 % i den totala studiepopulationen inklusive kliniska prövningar över lång tid.

Lerkanidipin tycks inte påverka blodsocker- eller serumlipidnivåer negativt.

Vissa dihydropyridiner kan i sällsynta fall orsaka bröstsmärta eller angina pectoris. I mycket sällsynta fall kan patienter med befintlig angina pectoris drabbas av tätare, svårare eller mer långdragna attacker. Enstaka fall av hjärtinfarkt har rapporterats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

FI-00034 Fimea

4.9 Överdoser

Efter godkännandet för försäljning har några fall av överdosering rapporterats varierande från 30-40 mg upp till 800 mg lerkanidipin, inklusive rapporterade försök att begå självmord.

Symtom

Man kan förvänta sig att lerkandipin i likhet med andra dihydropyridinderivat vid överdosering resulterar i överdriven vasodilation med markant hypotoni och reflex takyardi. Vid mycket höga doser kan emellertid den perifera selektiviteten förloras, vilket orsakar bradykardi och en negativ inotrop effekt. De vanligaste biverkningarna i samband med överdosering har varit hypotoni, yrsel, huvudvärk och hjärtklappning.

Hantering

Kliniskt signifikant hypotoni erfordrar aktivt cirkulatoriskt stöd, inklusive frekvent monitorering av hjärt- och andningsfunktion, upphöjning av extremiteter och fokus på cirkulerande vätskevolym och urinproduktion.

Med hänsyn till lerkandipins förlängda farmakologiska effekt är det viktigt att patientens kardiovaskulära status kontrolleras under minst 24 timmar efter överdosering. Eftersom produkten har en hög proteinbindning är dialys sannolikt inte effektiv. Patienter för vilka en måttlig till svår förgiftning väntas bör observeras på sjukhus.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiv kalciumkanalblockerare med huvudsaklig vaskulär effekt - Dihydropyridinderivat
ATC-kod: C08CA13

Verkningsmekanism

Lerkandipin är en kalciumantagonist som tillhör gruppen dihydropyridinderivat och som hämmar det transmembrana inflödet av kalciumjoner till hjärtmuskler och glatt muskulatur. Dess antihypertensiva verkan beror på en direkt relaxerande effekt på glatt muskulatur i blodkärl som därigenom reducerar det totala perifera motståndet.

Farmakodynamisk effekt

Trots sin korta halveringstid har lerkandipin en långvarig antihypertensiv verkan på grund av sin höga membranaffinitet och på grund av hög kärlelektivitet har läkemedlet inga negativa inotropa effekter.

Eftersom den vasodilatation som Lercamed framkallar sätter in gradvis, har akut hypotoni med reflex takyardi sällan observerats hos patienter med hypertoni.

Lerkandipins antihypertensiva verkan beror huvudsakligen på dess (S)-enantiomer liksom fallet är förändra asymmetriska 1,4-dihydropyridinderivat.

Klinisk effekt och säkerhet

Den kliniska effekten och säkerheten för lerkandipin vid en dos på 10-20 mg dagligen har utvärderats i dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska prövningar (med 1 200 patienter som fick lerkandipin och 603 patienter som fick placebo) och i aktivt kontrollerade och okontrollerade långvariga kliniska prövningar med totalt 3 676 hypertoni-patienter.

De flesta kliniska prövningar har utförts med patienter med mild till måttlig essentiell hypertoni (inklusive äldre och diabetespatienter), som fått lerkandipin ensamt eller i kombination med ACE-hämmare, diuretika eller beta-blockerare.

I en liten, okontrollerad randomiserad studie av patienter med svår hypertoni (medelvärde + SD för diastoliskt blodtryck på 114,5 + 3,7 mmHg) normaliserades blodtrycket hos 40 % av de 25 patienter som erhöll 20 mg Lercamed en gång om dagen och hos 56 % av 25 patienter som erhöll 10 mg två gånger om dagen. I en dubbelblind, randomiserad, kontrollerad studie mot placebo av patienter med

enbart systolisk hypertoni sänkte Lercamed det systoliska blodtrycket från 172,6 + 5,6 mmHg till 140,2 + 8,7 mmHg.

Pediatrik population

Ingen klinisk prövning har utförts hos den pediatrika populationen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Lercamed absorberas fullständigt efter peroral administrering av 10-20 mg och maximala plasmakoncentration \pm S.D. 3,30 ng/ml \pm 2,09 SD respektive 7,66 ng/ml \pm 5,90 ng/ml uppnås cirka 1,5-3 timmar efter tillförel.

De två enantiomererna i lerkanidipin uppvisar en liknande plasmanivåprofil: tiden till maximal plasmakoncentration är densamma, den maximala plasmakoncentrationen och AUC är i genomsnitt 1,2 gånger högre för (S)-enantiomeren och halveringstiden för de två enantiomerna är huvudsakligen densamma. Ingen omvandling "in vivo" av enantiomerer noterades.

På grund av den höga första passage-metabolismen är den absoluta biotillgängligheten hos peroralt administrerat Lercamed till patienter vid samtidigt födointag ca 10 %, men den minskar till 1/3 när Lercamed administreras till friska frivilliga på fastande mage.

Lerkanidipins perorala tillgänglighet ökar fyrfaldigt när Lercamed intas upp till två timmar efter en måltid med hög fetthalt. Därför bör Lercamed intas före måltider.

Distribution

Distribution från plasma till vävnader och organ är snabb och omfattande.

Bindningen av lerkanidipin till plasmaproteiner är över 98 %. Eftersom plasmaproteinnivåer är lägre hos patienter med gravt nedsatt njur- eller leverfunktion kan läkemedlets fria fraktion ökas i de patientgrupperna.

Metabolism

Lerkanidipin metaboliseras i stor utsträckning av CYP3A4. Modersubstansen har inte påvisats i urin eller feces. Medlet omvandlas huvudsakligen till inaktiva metaboliter och cirka 50 % av dosen utsöndras i urinen.

In vitro-experiment med humana levermikrosomer har visat att lerkanidipin visar en viss grad av hämning av CYP3A4 och CYP2D6 vid koncentrationer om 160 respektive 40 gånger högre än de som maximalt uppnåddes i plasma efter en dos på 20 mg.

Dessutom har interaktionsstudier på människa visat att lerkanidipin inte ändrar plasmanivåerna av midazolam, ett typiskt CYP3A4-substrat, eller av metoprolol, ett typiskt CYP2D6-substrat. Därför väntas inte hämning av biotransformation av läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 och CYP2D6 av Lercamed vid terapeutiska doser.

Eliminering

Elimination sker huvudsakligen genom biotransformation.

Den terminala genomsnittliga terminala halveringstiden på 8-10 timmar beräknades och den terapeutiska effekten varar i 24 timmar på grund av den höggradiga bindningen till lipidmembraner. Lercamed ackumulerades inte vid upprepad tillförel.

Linjäritet/icke-linjäritet

Peroral administrering av Lercamed leder till lerkanidipinnivåer i plasma som inte står i direkt proportion till dos (icke-linjär kinetik).

Efter 10, 20 eller 40 mg observerades topkoncentrationer i plasma i förhållandet 1:3:8 och arean under kurvan för plasmakoncentration mot tid i förhållandet 1:4:18, vilket antyder en ökande mättnad av första-passage-metabolismen. Biotillgängligheten ökar därför när dosen höjs.

Särskilda populationer

Lerkanidipin betar sig farmakokinetiskt på ett likartat sätt hos äldre patienter och patienter med lätt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion som hos den allmänna patientpopulationen. Patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller dialysberoende patienter uppvisade högre nivåer (cirka 70 %) av läkemedlet. Hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion ökar sannolikt den systemiska biotillgängligheten för lerkanidipin eftersom läkemedlet i normala fall i stor utsträckning metaboliseras i levern.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data visar inte några särskilda risker för människa baserat på konventionella studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet, karcinogenicitet, och reproduktionseffekter. Farmakologiska säkerhetsstudier på djur har inte påvisat någon inverkan på det autonoma nervsystemet, det centrala nervsystemet eller på gastrointestinal funktion vid doser som sänker blodtrycket.

De väsentliga effekter som iakttagits vid långtidsstudier på råttor och hund över en längre period, hade direkt eller indirekt samband med de kända effekterna av höga doser av kalciumantagonister, vilka huvudsakligen återspeglar en förstärkt farmakodynamisk aktivitet.

Lerkanidipin var inte genotoxiskt och det fanns inga tecken på karcinogena risker.

Fertilitet och generell reproduktionsförmåga hos råttor påverkades inte av behandling med lerkanidipin.

Det fanns inga tecken på teratogena effekter hos råttor och kanin. Däremot orsakade höga doser lerkanidipin pre- och postimplantationsförluster samt fördröjd fosterutveckling hos råttor.

Vid tillförsel av lerkanidipinhydroklorid i hög dos (12 mg/kg/dag) under förlossning, framkallade dystoci.

Det finns inga undersökningar av distributionen av lerkanidipin och/eller dess metaboliter hos dräktiga djur eller av dessa ämnens utsöndring i modersmjölk.

Ingen separat utvärdering av metaboliter har gjorts i toxikologiska studier.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Magnesiumstearat (E572)

Povidon (E1201)

Natriumstärkelseglykollat typ A

Laktosmonohydrat

Cellulosa, mikrokristallin (E460)

Filmdragering:

10 mg filmdragerade tabletter:

Makrogol

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyserat

Talk

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

20 mg filmdragerade tabletter:

Makrogol

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyserat
Talk
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning (aluminium/PVC/PVdC)

Förpackningsstorlekar:

100 filmdragerade tabletter

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Omet Pharma AB
Tippvägen 2.
296 35 Åhus

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: MTnr 41133

20 mg: MTnr 41134

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.03.2024