

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).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg laktoosimonohydraattia.

Zanidip 20 mg

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 60 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Zanidip 10 mg

Keltainen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, 6,5 mm, jossa on toisella puolella jakouurre. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

Zanidip 20 mg

Vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, 8,5 mm, jossa on toisella puolella jakouurre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

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 pitää 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 (hydroklooriatsidi) 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.

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

Pediatriset potilaat: Zanidip-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, jonka vuoksi annoksen muuttamista pitäisi harkita.

Zanidip-tabletit ovat vasta-aiheisia 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 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
- Vasemman kammion ulosvirtauseste
- Hoitamaton kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
- Epästabiili angina pectoris tai äskettäinen sydäninfarkti (kuukauden sisällä)
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 30 ml/min), mukaan lukien dialyysihoitoa saavat potilaat
- Seuraavien valmisteiden samanaikainen käyttö:
 - voimakkaat CYP 3A4 -entsyymien inhibiittorit (ks. kohta 4.5)
 - siklosporiini (ks. kohta 4.5)
 - greippi tai greippimehu (ks. kohta 4.5)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sairas sinus -oireyhtymä

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

Vasemman kammion toimintahäiriö

Vaikka hemodynaamikkaa koskevissa kontrolloiduissa tutkimuksissa ei todettu kammiotoiminnan 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. 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

Erytyistä varovaisuutta on noudatettava munuaisten lievää tai keskivaikeaa vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoa aloitettaessa. Vaikka potilaat 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, jonka vuoksi annoksen muuttamista pitäisi harkita.

Lerkanidipiiniä ei saa käyttää sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 30 ml/min), mukaan lukien hemodialyysihoitoa 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 mekanismia 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 -entsyymin induktorit

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

Alkoholi

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

Laktoosi

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

Natrium

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

Pediatriset potilaat

Lerkanidipiinin tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu lasten lääkityksessä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaisen käytön vasta-aiheet

CYP 3A4 -entsyymin estäjät

Lerkanidipiinin tiedetään metaboloituvan CYP 3A4 -entsyymin välityksellä. Tämän vuoksi CYP 3A4 -entsyymin estäjien samanaikainen käyttö saattaa vaikuttaa lerkanidipiinin metaboliaan ja eliminaatioon. Yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa käytettiin voimakasta CYP3A4-entsyymin estäjää ketokonatsolia, lerkanidipiinipitoisuus plasmassa suureni huomattavasti (S-lerkanidipiinin pitoisuuspinta-alan (AUC) 15-kertainen suureneminen ja C_{max} -arvon 8-kertainen suureneminen). Lerkanidipiinin ja CYP 3A4 -entsyymin estäjien (esim. ketokonatsoli, itraakonatsoli, ritonaviri, erytromysiini, troleandomysiini, klaritromysiini) samanaikaista käyttöä pitäisi välttää (ks. kohta 4.3).

Siklosporiini

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 %.

Siklosporiinia ja lerkanidipiiniä ei pitäisi 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. Lerkanidipiiniä ei pitäisi käyttää samanaikaisesti greipin tai greippimehun kanssa (ks. kohta 4.3).

Samanaikaista käyttöä ei suositella

CYP 3A4 -entsyymin induktorit

Lerkanidipiinin ja CYP 3A4 -entsyymin induktorien, kuten antikonvulsanttien (esim. fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini) ja rifampisiin, 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

CYP 3A4 -entsyymin substraatit

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

Midatsolaami

Kun vapaaehtoisille, iäkkäille potilaille 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.

Metoprololi

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.

Digoksiini

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

Samanaikainen käyttö muiden lääkkeiden kanssa

Fluoksetiini

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

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, β -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 lerkanidipiiniä 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

Ei ole olemassa tietoja lerkanidipiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu teratogeenisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3), mutta niitä on havaittu muiden dihydropyridiiniyhdisteiden käytön yhteydessä. Zanidip-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö lerkanidipiini tai metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Zanidip-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

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 koneidenkäyttökykyyn

Zanidip-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) on arvioitu kaksoissokkoutetuissa, lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (1 200 potilasta sai lerkanidipiiniä ja 603 potilasta lumelääkettä) sekä vaikuttavan aineen suhteen kontrolloiduissa että kontrolloimattomissa pitkäkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui kaikkiaan 3 676 lerkanidipiiniä saanutta verenpainepotilasta.

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

Haittavaikutustaulukko

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 esiintymistiheysluokkien 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.

MedDRAn elinluokitusjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys	
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus	Uneliaisuus, pyörtyminen	
Sydän	Takykardia, sydämentykytykset		<i>Angina pectoris</i>	
Verisuonisto	Punoitus	Hypotensio		
Ruoansulatuselimistö		Dyspepsia, pahoinvointi, ylävatsakipu	Oksentelu, ripuli	Ienhypertrofia ¹ , peritoneaalineesteen sameus ¹
Maksa ja sappi				Seerumin transaminaasiarvojen suureneminen ¹
Iho ja ihonalainen kudος		Ihottuma, kutina	Urtikaria	Angioedeema ¹
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu		
Munuaiset ja virtsatiet		Polyuria	Tiheä virtsaamistarve	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Ääreisturvotus	Voimattomuus, väsymys	Rintakipu	

¹ Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä maailmanlaajuisessa käytössä spontaanisti raportoidut haittavaikutukset

Valittujen 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 sokeri-arvoihin tai seerumin rasva-arvoihin. 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.

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 itsemurhayritykset.

Oireet

Kuten muidenkin dihydropyridiiniinien 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 seurantaa, raajojen kohottamista ja kiertävän nestetilavuuden ja virtsanerityksen seurantaa.

Koska lerkanidipiinin farmakologinen vaikutus on pitkä, pitää potilaan verenkiertoelinten toimintaa seurata vähintään 24 tunnin ajan. Koska valmisteen sitoutuminen proteiineihin on suurta, dialyysi ei todennäköisesti ole tehokas. Kun potilaalla odotetaan olevan keskivaikkea 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 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.

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 Zanidip-valmisteen aikaansaama vasodilaatio tapahtuu hitaasti, akuuttia hypotensiota ja reflektorista takykardiaa on todettu harvoin verenpainepotilailla.

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Kerran vuorokaudessa otettavan 10–20 mg:n lerkanidipiiniannoksen kliinistä tehoa ja turvallisuutta on arvioitu kaksoissokkoutetuissa, lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (joissa 1 200

potilasta sai lerkanidipiiniä ja 603 potilasta lumelääkettä) ja aktiivikontrolloiduissa sekä ilman vertailuvalmistetta toteutetuissa pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa yhteensä 3 676 verenpainepotilaalla.

Useimmat kliiniset tutkimukset on suoritettu lievää tai keskivaikeaa verenpainetautiä sairastavilla potilailla (mukaan lukien iäkkäitä potilaita ja diabeetikkoja), jotka saivat lerkanidipiiniä 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 Zanidip-valmistetta 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. Zanidip 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 Zanidip-annos 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 *in vivo* ei havaita.

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

Suun kautta otetun Zanidip-valmisteiden hyötyosuus suurenee nelinkertaiseksi kun lerkanidipiiniä annetaan korkeintaan 2 tuntia runsaasti rasvaa sisältävän aterian jälkeen. Tämän vuoksi Zanidip-tabletit 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 lääkkeen osuus saattaa heillä olla tavallista suurempi.

Biotransformaatio

Zanidip-valmiste 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-entsyymien 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 Zanidip-valmisteiden 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. Jatkuvasti käytetyn valmisteeseen 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 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 alkioden 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

Kalvopäällysteseos:

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 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Läpipainopakkaus alumiinista ja läpinäkymättömästä PVC:stä.

Pakkaus koot:

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 pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East,
Ringaskiddy, Co. Cork,
P43 KD30,
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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: 22.3.2006

Zanidip 20 mg: 22.3.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07.03.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zanidip 10 mg filmdragerade tabletter

Zanidip 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Zanidip 10 mg

En filmdragerad tablett innehåller 10 mg lerkanidipinhydroklorid (motsvarande 9,4 mg lerkanidipin).

Hjälpämne med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 30 mg laktosmonohydrat.

Zanidip 20 mg

En filmdragerad tablett innehåller 20 mg lerkanidipinhydroklorid (motsvarande 18,8 mg lerkanidipin).

Hjälpämne med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 60 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Zanidip 10 mg

Gul, rund, bikonvex tablett på 6,5 mm, med en brytskåra på ena sidan. Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

Zanidip 20 mg

Rosa, rund, bikonvex tablett på 8,5 mm, med en brytskåra på ena sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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 respons.

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

Om patientens tillstånd inte kan kontrolleras adekvat med ett antihypertensivt läkemedel kan det vara lämpligt att kombinera Zanidip 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 biverkningar kan öka.

Äldre patienter: Försiktighet ska iakttas när man påbörjar behandling av äldre patienter, även om farmakokinetiska och kliniska studiedata tyder på att den dagliga dosen inte behöver justeras.

Pediatrik population: Säkerhet och effekt för Znidip för barn i åldern upp till 18 år har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Nedsatt njur- eller leverfunktion: Försiktighet ska iakttas när behandling påbörjas hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion. Även om de doser som vanligen rekommenderas kan tolereras av dessa patienter, 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.

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

Administreringssätt

Försiktighetsåtgärder före användning av läkemedlet:

- Tablettorna ska helst tas på morgonen minst 15 minuter före frukost.
- Läkemedlet 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
- Avflödes hinder i vänster kammare
- Obehandlad kongestiv hjärtsvikt
- Instabil angina pectoris eller nyligen (inom 1 månad) haft en hjärtinfarkt
- Gravt nedsatt leverfunktion
- Gravt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet < 30 ml/min), inklusive patienter som genomgår dialys
- Samtidigt intag av:
 - starka hämmare av CYP3A4 (se avsnitt 4.5)
 - ciklosporin (se avsnitt 4.5).
 - 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 vänsterkammarfunktion

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med nedsatt vänsterkammarfunktion, även om kontrollerade hemodynamiska studier inte visat försämring av kammarfunktionen.

Ischemisk hjärtsjukdom

Vissa kortverkande dihydropyridiner kan vara förenade med ökad kardiovaskulär risk hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom. Även om lerkanidipin är långtidsverkande, ska försiktighet iakttas vid behandling av dessa patienter. Vissa dihydropyridiner 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).

Dosering vid nedsatt njur- eller leverfunktion

Försiktighet ska iakttas när behandling påbörjas hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Även om den vanligast rekommenderade dosen, 10 mg dagligen, kan tolereras av dessa patienter, bör dosökning 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 (glomerulär filtrationshastighet < 30 ml/min), inklusive patienter som genomgår hemodialys (se avsnitt 4.2 och 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. Mekanismen av detta fenomen är okänd, och grumligheten tenderar att försvinna kort efter att behandlingen med lerkanidipin upphört. 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

CYP3A4-inducerare som antiepileptika (t.ex. fenytoin, karbamazepin) och rifampicin kan reducera plasmanivåerna av lerkanidipin 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 (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Pediatrik 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 påverka lerkanidipins metabolism och eliminering. En interaktionsstudie med en stark CYP3A4-hämmare, ketokonazol, visade en avsevärd ökning av lerkanidipins plasmanivåer (en ökning med 15 gånger av AUC och 8 gånger av C_{max} för S-lerkanidipin).

Samtidig behandling med lerkanidipin och CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, erytromycin, troleandomycin och klaritromycin) bör undvikas (se avsnitt 4.3).

Ciklosporin

Ökade plasmanivåer av både lerkanidipin och ciklosporin har observerats efter samtidig tillförelse. En studie med unga, friska frivilliga har visat att när ciklosporin administrerades 3 timmar efter lerkanidipin ändrades inte lerkanidipins plasmanivåer, medan ciklosporins AUC ökade med 27 %.

Samtidig administrering av lerkandipin och ciklosporin har dock orsakat en trefaldig ökning av lerkandipins plasmanivåer och en 21 % ökning av ciklosporins AUC. Ciklosporin och lerkandipin bör inte administreras samtidigt (se avsnitt 4.3).

Grapefrukt eller grapefruktjuice

Liksom andra dihydropyridiner är lerkandipin känsligt för hämning av metabolismen orsakad av grapefrukt eller grapefruktjuice vilket leder till ökad systemisk tillgänglighet och ökad hypotensiv effekt. Lerkandipin bör inte tas tillsammans med grapefrukt eller grapefruktjuice (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning som bör undvikas

CYP3A4-inducerare

Samtidig tillförsel av lerkandipin 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).

Försiktighetsmått inklusive dosjusteringar

CYP3A4-substrat

Försiktighet ska iakttas när lerkandipin administreras tillsammans med andra CYP3A4-substrat (terfenadin, astemizol, antiarytmika av klass III som amiodaron, kinidin och sotalol).

Midazolam

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

Metoprolol

När lerkandipin administrerades tillsammans med metoprolol, en beta-blockerare som elimineras huvudsakligen via levern, ändrades inte metoprolols biotillgänglighet medan lerkandipins 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 lerkandipin administreras säkert tillsammans med betareceptorblockerande läkemedel, men dosjustering kan krävas.

Digoxin

Samtidig tillförsel av 20 mg lerkandipin 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 renalt clearance inte ändrades signifikant. Patienter som samtidigt behandlas med digoxin och lerkandipin bör stå under noggrann klinisk observation för att upptäcka eventuella symtom på digoxintoxicitet.

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 lerkandipins farmakokinetik.

Cimetidin

Samtidig tillförsel av en daglig dos cimetidin på 800 mg orsakar inga signifikanta förändringar av lerkandipinnivåerna i plasma men försiktighet ska iakttas vid högre doser eftersom biotillgängligheten och den blodtryckssänkande effekten hos lerkandipin kan öka.

Simvastatin

När en dos på 20 mg lerkanidipin administrerades upprepade gånger tillsammans med 40 mg simvastatin ändrades inte lerkanidipins AUC signifikant, medan simvastatins AUC ökade med 56 % och dess aktiva metabolit β -hydroxyacid med 28 %. Det är inte troligt att sådana ändringar har klinisk relevans. Någon interaktion förväntas inte när lerkanidipin administreras på morgonen och simvastatin på kvällen enligt rekommendationen.

Diuretika och ACE-hämmare

Samtidigt tillförel av diuretika och ACE-hämmare har visat sig vara säkert.

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 och 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 i gravida kvinnor. Djurstudier har inte visat teratogena effekter (se avsnitt 5.3), men dessa har observerats med andra dihydropyridiner. Zanidip rekommenderas inte under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om lerkanidipin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Zanidip ska 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 kalciumantagonister. I de fall upprepade försök till *in vitro*-fertilisering misslyckas och där ingen annan förklaring kan hittas, bör möjligheten av kalciumantagonist som orsak övervägas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Zanidip har ingen eller försumbar effekt 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 aktiv-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, rodnad, 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvens presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

MedDRA systemorganklass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Överkänslighet	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel	Sömnighet, synkope	
Hjärtat	Takykardi, palpitationer		<i>Angina pectoris</i>	
Blodkärl	Rodnad	Hypotension		
Magtarmkanalen		Dyspepsi, illamående, övre buksmärta	Kräkningar, diarré	Gingiva hypertrofi 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	Bröstsmärta	

¹ Biverkningar 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 som redan lider av 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

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Efter marknadsföring av lerkanidipin har några fall av överdoseringar rapporterats varierande från 30–40 mg upp till 800 mg lerkanidipin, inklusive rapporterade försök att begå självmord.

Symtom

Man kan förvänta sig att lerkanidipin i likhet med andra dihydropyridiner 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 lerkanidipins 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: Kalciumantagonister med övervägande kärlselektiv effekt, dihydropyridinderivat
ATC kod: C08CA13

Verkningsmekanism

Lerkanidipin är en kalciumantagonist som tillhör gruppen dihydropyridiner 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 farmakokinetiska halveringstid i plasma har lerkanidipin en långvarig antihypertensiv verkan på grund av sin höga membranaffinitet och på grund av hög kärlselektivitet har läkemedlet inga negativa inotropa effekter.

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

Liksom för andra asymmetriska 1,4-dihydropyridiner beror lerkanidipins antihypertensiva verkan huvudsakligen på dess (S)-enantiomer.

Klinisk effekt och säkerhet

Den kliniska effekten och säkerheten för lerkanidipin vid en dos av 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 aktiv-kontrollerade och okontrollerade kliniska prövningar över lång tid, på totalt 3 676 patienter med hypertoni.

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

Utöver de kliniska prövningarna utförda för att stödja terapeutiska indikationer har en liten okontrollerad randomiserad studie av patienter med svår hypertoni (medelvärde \pm SD för diastoliskt blodtryck $114,5 \pm 3,7$ mmHg) utförts. I studien visades att blodtrycket normaliserades hos 40 % av de 25 patienter som erhöll 20 mg Zanidip en gång om dagen och hos 56 % av 25 patienter som erhöll 10 mg två gånger om dagen. I en placebokontrollerad, randomiserad, dubbelblind studie av patienter

med enbart systolisk hypertoni sänkte Zanidip det systoliska blodtrycket från det genomsnittliga baslinjevärdet $172,6 \pm 5,6$ mmHg till värdet $140,2 \pm 8,7$ mmHg.

Pediatrisk population

Ingen klinisk prövning har utförts i den pediatrika populationen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Zanidip absorberas fullständigt efter peroral administrering av 10–20 mg och maximal plasmakoncentration \pm SD $3,30 \pm 2,09$ ng/ml respektive $7,66 \pm 5,90$ ng/ml uppnås cirka 1,5–3 timmar efter tillförsel.

De två enantiomererna i lerkanidipin uppvisar en liknande plasmanivåprofil: tiden till maximal plasmakoncentration är densamma, maximal plasmakoncentration 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 Zanidip till patienter vid samtidigt födointag ca 10 %, men den reduceras till en tredjedel när Zanidip administreras till friska frivilliga på fastande mage.

Lerkanidipins perorala tillgänglighet ökar fyrfaldigt när Zanidip intas upp till 2 timmar efter en måltid med hög fetthalt. Därför bör Zanidip intas före måltider.

Distribution

Distributionen 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

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

In vitro-studier 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 typisk CYP3A4-substrat, eller metoprolol, ett typiskt CYP2D6-substrat. Därför väntas inte hämning av biotransformation av läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 och CYP2D6 av Zanidip vid terapeutiska doser.

Eliminering

Eliminering sker huvudsakligen genom biotransformation. Den terminala genomsnittliga halveringstiden på 8–10 timmar beräknades och den terapeutiska effekten varar i 24 timmar på grund av den höggradiga bindningen till lipidmembraner. Zanidip ackumulerades inte vid upprepad tillförsel.

Linjäritet/icke-linjäritet

Peroral administrering av Zanidip leder till lerkanidippinnivåer i plasma som inte står i direkt proportion till dos (icke-linjär kinetik). Efter 10, 20 eller 40 mg observerades maximala plasmakoncentrationer i förhållandena 1:3:8 och arean under kurvan för plasmakoncentration mot tid (AUC) i förhållandena 1:4:18 vilket antyder en ökande mättnad av första passage metabolismen. Biotillgängligheten ökar därför när dosen höjs.

Speciella populationer

Lerkanidipin beter sig farmakokinetiskt på 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 (ca 70 %) av

läkemedlet. Hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion ökar sannolikt den systemiska biotillgängligheten hos lerkandipin eftersom läkemedlet i normala fall i stor utsträckning metaboliseras i levern.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

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 har iakttagits vid långtidstudier på råtta och hund, hade direkt eller indirekt samband med de kända följderna av höga doser av kalciumantagonister, vilka huvudsakligen återspeglar en förstärkt farmakodynamisk aktivitet.

Lerkandipin var inte gentoxiskt och det fanns inga tecken på karcinogenicitet.

Fertilitet och generell reproduktionsförmåga hos råtta påverkades inte av behandling med lerkandipin.

Det finns inga tecken på teratogena effekter hos råtta och kanin. Däremot orsakade höga doser lerkandipin pre- och postimplantationsförluster samt fördröjd fosterutveckling hos råtta.

Vid tillförsel av lerkandipinhydroklorid i hög dos (12 mg/kg/dag) under förlossning framkallades dystoci.

Det finns inga undersökningar av distribution av lerkandipin 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

Tabletkärna:

laktosmonohydrat

mikrokristallin cellulosa

natriumstärkelseglykolat

povidon K30

magnesiumstearat

Sammansättning av filmdragering:

hypromellos

talk

titandioxid (E 171)

makrogol 6000

järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning av aluminium och ogenomskinlig PVC.

Förpackningsstorlekar:

Zanidip 10 mg: 7, 14, 28, 35, 50, 56, 98 och 100 tabletter

Zanidip 20 mg: 7, 14, 28, 35, 42, 50, 56, 98 och 100 tabletter*

*Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Recordati Ireland Ltd.

Raheens East,

Ringaskiddy Co. Cork,

P43 KD30,

Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zanidip 10 mg: 12469

Zanidip 20 mg: 17837

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

Zanidip 10 mg: 9.2.1998

Zanidip 20 mg: 14.7.2003

Datum för den senaste förnyelsen:

Zanidip 10 mg: 22.3.2006

Zanidip 20 mg: 22.3.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

07.03.2022