

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oridip 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Oridip 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Oridip 10 mg kalvopäällysteiset tabletit:

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

Oridip 20 mg kalvopäällysteiset tabletit:

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Oridip 10 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Keltainen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakourre ja jonka toinen puoli on sileä. Tabletin halkaisija on 6,5 mm. Jakourre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

Oridip 20 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakourre ja jonka toinen puoli on sileä. Tabletin halkaisija on 8,5 mm. Jakourre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

Läkkäät

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

Pediatriset potilaat

Oridipin tehoa ja turvallisuutta alle 18-vuotiaiden lasten lääkityksessä ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

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

Lerkanidipiini on vasta-aiheinen 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

Oraaliseen käyttöön.

Tabletti otetaan riittävän nestemäärän kanssa (esimerkiksi lasi vettä).

Ennen valmisteen käyttöä huomioon otettavat varoitimet:

- Valmiste 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, muille dihydropyridiineille 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 CYP3A4 -entsyymien inhibiittorit (ks. kohta 4.5)
 - siklosporiini (ks. kohta 4.5)
 - greippi tai greippimehu (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Sairas sinus –oireyhtymä

Lerkanidipiiniä pitää antaa varoen sairassinusoireyhtymää 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 lerkaniidipiini 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

Erityistä 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 voi voimistua potilailla, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta, minkä vuoksi on syytä harkita annoksen muuttamista.

Lerkaniidipiiniä ei saa käyttää sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 30 ml/min), mukaan lukien hemodialyysihoidoa saavat potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Peritoneaalidialyysi

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

CYP3A4 -entsyymin induktorit

CYP3A4 -entsyymin induktorit, kuten antikonvulsantit (esimerkiksi fenytoiini, karbamatsipiini) ja rifampisiini, saattavat pienentää plasman lerkaniidipiinipitoisuutta, ja siten lerkaniidipiinin teho voi olla odotettua pienempi (ks. kohta 4.5).

Alkoholi

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

Apuaineet

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

Pediatriset potilaat

Lerkaniidipiinin tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu lasten lääkityksessä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaisen käytön vasta-aiheet

CYP3A4 –entsyymin estäjät

Lerkaniidipiinin tiedetään metaboloituvan CYP3A4 -entsyymin välityksellä. Tämän vuoksi CYP3A4 -entsyymin estäjien samanaikainen käyttö saattaa vaikuttaa lerkaniidipiinin metaboliaan ja eliminaatioon.

Interaktiotutkimuksessa, jossa käytettiin voimakasta CYP3A4 -entsyymin estäjää ketokonatsolia, plasman lerkaniidipiinipitoisuus lisääntyi merkittävästi (S-lerkaniidipiinin pitoisuuspinta-alan (AUC) 15-kertainen lisäys ja C_{max}-arvon 8-kertainen lisäys).

Lerkanidipiinin ja CYP 3A4 -entsyymin estäjien (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri, 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 kolme tuntia lerkanidipiinin antamisen jälkeen, plasman lerkanidipiinipitoisuus ei muuttunut mutta siklosporiinin AUC suureni 27 %. Kun lerkanidipiiniä ja siklosporiinia annettiin samanaikaisesti, lerkanidipiinin pitoisuus suureni kuitenkin kolminkertaiseksi ja siklosporiinin AUC suureni 21 %.

Siklosporiinia ja lerkanidipiiniä ei pitäisi käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3).

Greippi ja greippimehu

Kuten muidenkin dihydropyridiinin, myös lerkanidipiinin metabolia on erityisen herkkä 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

CYP3A4 –entsyymin induktorit

Lerkanidipiinin ja CYP3A4 -entsyymin induktorien, kuten antikonvulsanttien (esimerkiksi fenytoiinin, karbamatsepiinin) ja rifampisiinin, yhteiskäyttöön tulisi suhtautua varovaisesti, koska verenpainetta alentava vaikutus saattaa heikentyä. Verenpainetta tulisi seurata tavallista useammin 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 eliminoituva 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

Fluoksetiini

Lerkanidipiinin farmakokinetiikan ei havaittu muuttuvan kliinisesti merkittävässä määrin fluoksetiinilla (CYP2D6 ja CYP3A4 -entsyymien estäjä) tehdyssä interaktiotutkimuksessa, johon osallistui 65-vuotiaita (± 7 vuotta) vapaaehtoisia.

Simetidiini

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

Simvastatiini

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

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 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 ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö lerkanidipiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Lerkanidipiiniä 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, pitää harkita kalsiumkanavan salpaajia mahdollisena syynä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Lerkandipiinillä 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 päivässä) 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 3676 lerkanidipiiniä saanutta verenpainepotilasta.

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

Haittavaikutusten taulukointi

Alla olevassa taulukossa kliinisissä tutkimuksissa raportoidut ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä käytössä maailmanlaajuisesti havaitut haittavaikutukset, joilla on perusteltu syysohde 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, sydämentykytys		<i>Angina pectoris</i>	
Verisuonisto	Punoitus	Hypotensio		
Ruoansulatuskanava		Dyspepsia, pahoinvointi, ylävatsakipu	Oksentelu, ripuli	Ien hypertrofia ¹ , peritoneaalinesteen 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	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 sokeriarvoihin tai seerumin rasva-arvoihin.

Jotkut dihydropyridiiniit 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-haittatasapainon 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

Markkinoille tulon jälkeen 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 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 kardiiovaskulaarista 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 keskivaikea tai vaikea myrkytystila, hänen tilaansa on seurattava tehovalvonnan yksikössä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: kalsiumkanavan salpaajat, dihydropyridiinijohdokset, ATC-koodi: C08CA13.

Vaikutusmekanismi

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

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 verenpainepotilailla harvoin.

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

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 verenpainetauti 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 lerkanidipiiniä annettiin 20 mg/vrk, ja 56 %:lla 25 potilaasta, kun lerkanidipiiniä annettiin 10 mg kahdesti päivässä. Lumekontrolloidussa, satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa tutkittiin potilaita, joilla pelkästään systolinen verenpaine oli koholla. Lerkanidipiini alensi systolista verenpainetta keskimääräisestä lähtöarvosta $172,6 \pm 5,6$ mmHg arvoon $140,2 \pm 8,7$ mmHg.

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

Suuren alkureitin metabolian vuoksi ruokailun jälkeen suun kautta annetun lerkanidipiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 10 %, mutta se pienenee kolmannekseen, kun lerkanidipiiniä annetaan terveille vapaaehtoisille tyhjän vatsaan. Suun kautta otetun lerkanidipiinin hyötyosuus suurenee nelinkertaiseksi, kun lerkanidipiiniä annetaan korkeintaan kaksi tuntia runsaasti rasvaa sisältävän aterian jälkeen. Siksi lerkanidipiini tulisi ottaa ennen ruokailua.

Jakautuminen

Jakautuminen plasmasta kudoksiin ja elimiin on nopeaa ja laajamittaista.

Lerkanidipiini sitoutuu seerumin proteiineihin yli 98-prosenttisesti. Koska plasman proteiinipitoisuus on tavallista pienempi potilailla, joilla on vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta, sitoutumattoman vaikuttavan aineen osuus saattaa olla heillä tavallista suurempi.

Biotransformaatio

Lerkanidipiini metaboloituu suureksi osaksi CYP3A4:n vaikutuksesta; lähtöainetta ei ole todettu virtsassa eikä ulosteessa. Se muuntuu pääasiassa vaikuttamattomiksi metaboliiteiksi, ja noin 50 % annoksesta erittyy virtsaan.

Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt in vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että lerkanidipiini estää CYP3A4 -entsyymin toimintaa jonkin verran, kun pitoisuudet plasmassa ovat 160 kertaa niin suuret kuin 20 mg:n annosta käytettäessä saavutettavat huippupitoisuudet, samoin kuin CYP2D6:n toimintaa, kun pitoisuudet ovat 40 kertaa niin suuret.

Ihmisille tehdyissä interaktiotutkimuksissa on myös osoitettu, että lerkanidipiini ei muuta midatsolaamin eikä metoprololin pitoisuutta plasmassa. Midatsolaami on tyypillinen CYP3A4:n ja metoprololi CYP2D6:n substraatti. Siksi lerkadipiinin hoitoannosten ei oleteta estävän CYP3A4:n ja CYP2D6:n metaboloimien vaikuttavien aineiden biotransformaatiota.

Eliminaatio

Lerkadipiini eliminoituu pääasiassa biotransformaation kautta.

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

Lisätieto erityisryhmistä

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, aktiivisen aineen pitoisuus on tavallista suurempi (noin 70 %). Potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, lerkanidipiinin systeeminen hyötyosuus on todennäköisesti tavallista suurempi, koska lääke yleensä metaboloituu laajamittaisesti maksassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

Lerkanidipiini ei ollut genotoksinen, eikä viitteitä karsinogeenisuudesta ilmennyt.

Lerkanidipiini ei vaikuttanut rottien hedelmällisyyteen eikä niiden yleiseen lisääntymiskykyyn.

Teratogeenisiä vaikutuksia ei todettu rotilla eikä kaniineilla. Rotilla suuret lerkanidipiiniannokset aiheuttivat kuitenkin alkuioiden 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 eritystä äidinmaitoon ei ole tutkittu.

Metaboliitteja ei ole arvioitu erikseen toksisuustutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

10 mg tabletin tablettiydin:

Maissitärkkelys
Natriumtärkkelysglykolaatti
Vedetön kolloidinen piioksidi
Mikrokiteinen selluloosa
Poloksamerit
Natriumstearyylifumaraatti
Makrogolit

10 mg tabletin kalvopäällyste:

Hypromelloosi
Makrogolit
Keltainen rautaoksidi (E172)
Titaanidioksidi (E171)

20 mg tabletin tablettiydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Maissitärkkelys
Natriumtärkkelysglykolaatti
Vedetön kolloidinen piioksidi
Povidoni
Natriumstearyylifumaraatti

20 mg tabletin kalvopäällyste:

Hypromelloosi
Makrogolit
Punainen rautaoksidi (E172)
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

Pakkauskoot: 7, 14, 28, 35, 42, 50, 56, 98, 100, 280 (10 x 28) kalvopäällysteistä tablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

10 mg tabl: 25353
20 mg tabl: 25354

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.12.2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.10.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.3.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Oridip 10 mg filmdragerade tabletter
Oridip 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Oridip 10 mg filmdragerade tabletter:

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

Oridip 20 mg filmdragerade tabletter:

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Oridip 10 mg filmdragerade tabletter:

Gula, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med en skåra på ena sidan och släta på den andra sidan. Tablettens diameter är 6,5 mm.

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

Oridip 20 mg filmdragerade tabletter:

Rosa, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med en skåra på ena sidan och släta på den andra sidan. Tablettens diameter är 8,5 mm.

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Oridip 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 respons.

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

För vissa individer där monoterapi med ett antihypertensivt läkemedel inte ger tillfredsställande effekt kan det vara lämpligt att lägga till lerkanidipin till behandling med betareceptorblockerande läkemedel (atenolol), diuretikum (hydroklorotiazid) eller ACE-hämmare (kaptopril eller enalapril).

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

Äldre

Försiktighet bör iakttas 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 Oridip för barn upp till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Försiktighet bör iakttas 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 med försiktighet. 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.).

Administreringsätt

För oralt bruk.

Tabletten ska sväljas med tillräcklig mängd vätska (t.ex. ett glas vatten).

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet:

- Läkemedlet bör 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, annan dihydropyridin eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- patienter med aortastenos
- 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
- 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 vänsterkammar funktion

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

Ischemisk hjärtsjukdom

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

CYP 3A4-inducerare

CYP 3A4 inducerare som antiepileptika (t.ex. fenytoin, karbamazepin) och rifampicin kan reducera lerkanidipins 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).

Hjälpämnen

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 CYP 3A4 enzym och därför kan samtidig administrering av CYP 3A4 -hämmare interagera med lerkanidipins metabolism och eliminering.

En interaktionsstudie med en stark CYP 3A4 hämmare, ketokonazol, visade en avsevärd ökning i lerkanidipins plasmanivåer (en ökning med 15 gånger av AUC och 8 gånger av C_{max} för eutomer S-lerkanidipin).

Samtidig behandling med lerkanidipin och hämmare av CYP 3A4 (t.ex. ketokonazol, itraconazol, 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 lerkanidipin och ciklosporin har dock orsakat en trefaldig ökning av lerkanidipins plasmanivåer och en 21 % ökning av ciklosporins AUC.

Ciklosporin och lerkanidipin bör inte administreras samtidigt (se avsnitt 4.3).

Grapefrukt eller grapefruktjuice

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

Samtidig användning som bör undvikas

CYP3A4-inducerare

Samtidig tillförsel av lerkanidipin och CYP 3A4 inducerare såsom antiepileptika (t.ex. fenytoin, karbamazepin) och rifampicin bör genomföras med försiktighet eftersom den antihypertensiva effekten kan minskas och blodtrycket bör 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 bör iakttas när lerkanidipin administreras tillsammans med andra substrat till CYP 3A4, såsom terfenadin, astemizol, antiarytmika av klass III som amiodaron, kinidin, sotalol.

Midazolam

När en dos på 20 mg lerkanidipin gavs tillsammans med midazolam peroralt till äldre frivilliga ökade lerkanidipins absorption (med ca 40 %) och absorptions hastigheten minskades (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 tillförsel 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 CYP 2D6 och CYP 3A4) utförd på frivilliga i åldern 65 ± 7 år gav ingen förändring av lerkanidipins farmakokinetik.

Cimetidin

Samtidig tillförsel av en daglig dos cimetidin på 800 mg orsakar inga signifikanta förändringar av lerkanidipinnivåerna i plasma men försiktighet skall iakttas 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 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 ej 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 fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

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

Lerkanidipin har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Försiktighet bör dock iakttas eftersom patienten kan drabbas av yrsel, asteni, trötthet och i sällsynta fall somnolens.

4.8 Biverkningar

Summering 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, ”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.

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	Flushing	Hypotension		
Magtarmkanalen		Dyspepsi, illamående, övre buksmärta	Kräkningar, diarré	Gingivalhypertrofi 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.

Vissa dihydropyridinderivat 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 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.

Behandling

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, dihydropyridinderivat, ATC-kod: C08CA13.

Verkningsmekanism

Lerkanidipin 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 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 vasodilation som lerkanidipin framkallar sätter in gradvis, har akut hypotoni med reflex takyardi sällan observerats hos patienter med hypertoni.

Lerkanidipins antihypertensiva verkan beror huvudsakligen på dess (S)-enantiomer liksom fallet är för andra asymmetriska 1,4-dihydropyridinderivat. Lerkanidipin är ett racemat.

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

I en okontrollerad randomiserad studie av patienter med svår hypertoni (medelvärde \pm S.D. för diastoliskt blodtryck $114,5 \pm 3,7$ mm Hg) normaliserades blodtrycket hos 40 % av de 25 patienter som erhöll 20 mg lerkanidipin 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 lerkanidipin det systoliska blodtrycket från $172,6 \pm 5,6$ mmHg till $140,2 \pm 8,7$ mmHg.

Ingen klinisk prövning har utförts i den pediatrika populationen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Lerkanidipin absorberas fullständigt efter peroral administrering av 10-20 mg och maximal plasmakoncentration \pm S.D. $3,30 \pm 2,09$ ng/ml respektive $7,66$ ng/ml $\pm 5,90$ SD 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 lerkanidipin till patienter vid samtidigt födointag ca 10 % , men den reduceras till 1/3 när lerkanidipin administrerats till friska frivilliga på fastande mage. Lerkanidipins perorala tillgänglighet ökar fyrfaldigt när lerkanidipin intas upp till två timmar efter en måltid med hög fetthalt. Därför bör lerkanidipin 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

Lerkanidipin metaboliseras i stor utsträckning av CYP 3A4; modersubstansen har inte påvisats i urin eller feces. Medlet 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 CYP 3A4 och CYP 2D6 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 CYP 3A4 substrat, eller metoprolol, ett typiskt CYP 2D6 substrat. Därför förväntas inte hämning av biotransformation av läkemedel som metaboliseras via CYP 3A4 och CYP 2D6 av lerkanidipin vid terapeutiska doser.

Eliminering

Elimination 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. Ingen ackumulering sågs vid upprepad tillförsel.

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Ytterligare information för speciell population

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 lerkanidipin eftersom läkemedlet i normala fall i stor utsträckning metaboliseras i levern.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter 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 över en längre period, hade direkt eller indirekt samband med de kända följderna 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 råtta påverkades inte av behandling med lerkanidipin.

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

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

Det finns inga undersökningar av distribution 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

Tabletkärna av 10 mg tablett:

Majsstärkelse
Natriumstärkelseglykolat
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Mikrokristallin cellulosa
Poloxamer
Natriumstearylfumarat
Makrogol

Filmdragering av 10 mg tablett:

Hypromellos
Makrogol
Gul järnoxid (E172)
Titandioxid (E171)

Tabletkärna av 20 mg tablett:

Mikrokristallin cellulosa
Majsstärkelse

Natriumstärkelseglykolat
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Povidon
Natriumstearylfumarat

Filmdragering av 20 mg tablett:

Hypromellos
Makrogol
Röd järnoxid (E172)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC-Aluminium blister eller PVC/PVDC-Aluminium blister i kartong.

Förpackningar med 7, 14, 28, 35, 42, 50, 56, 98, 100, 280 (10x28) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg tabl: 25353

20 mg tabl: 25354

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.12.2009

Datum för den senaste förnyelsen: 14.10.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.3.2021