

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Escor 8 mg depotkapseli, kova

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 depotkapseli sisältää nilvadipiiniä 8,0 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova.

Liivatekapseli, kansiosa ruskea, pohjaosa vaaleanpunainen, valkoinen painatus NV8.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Essentielli hypertensio.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Annos määritetään yksilöllisesti potilaan verenpainevasteen mukaan. Aikuisille yksi depotkapseli (8 mg nilvadipiiniä) aamuisin, jollei lääkäri toisin määrää. Noin yksi kolmasosa potilaista tarvitsee 16 mg nilvadipiiniä (2 x 8 mg depotkapselia) päivässä, jotta verenpainetta alentava vaikutus olisi riittävä.

Escor-depotkapseli niellään kokonaisena pienen nestemäärän kera aamulla esimerkiksi aamiaisen jälkeen.

#### Iäkkäät potilaat:

Plasmapitoisuudet iäkkäillä potilailla voivat olla suurempia kuin nuorilla ja annoksen nostamisen tulee tämän vuoksi tapahtua varoen.

#### Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Vuorokausiannos ei saa ylittää 8 mg:aa potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, koska nilvadipiinin biologinen hyötyosuus saattaa nousta kaksinkertaiseksi heikentyneen ensikierron metabolian vuoksi.

#### *Pediatriset potilaat*

Escor –valmistetta ei tulisi käyttää lapsille, koska sen käytöstä lapsille ei ole vielä riittävästi kokemusta.

#### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Kardiovaskulaarinen shokki
- Vaikea aorttastenoosi
- Aivoverenvuoto, kohonnut kallonsisäinen paine (aivohalvaukseen liittyen)

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Nilvadipiinia tulisi käyttää varoen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (maksakirroosi), koska Escorin hyötyosuus on suurempi näille potilaille (ks. kohdat 4.2, 5.2).

Escorin käytöstä vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, dialyysipotilaat) ei ole vielä riittävästi kokemusta, joten sitä tulisi käyttää hyvin varovasti vain tarkan valvonnan alaisuudessa. Tämänhetkisten tutkimustietojen perusteella munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–50 ml/min) ei vaikuta nilvadipiinin farmakokinetiikkaan.

Nilvadipiinia tulisi käyttää varoen potilaille akuutin sydäninfarktin aikana ja 4 viikkoa sen jälkeen sekä potilaille, joilla on epästabili angina pectoris.

Potilaita, joilla on lievä bradykardia, I asteen AV-katkos tai pidentynyt PR-väli tulisi seurata tarkasti. Varovaisuutta tulisi noudattaa myös potilailla, joilla on huonosti hoitoon reagoiva tai hoitamaton sydämen vajaatoiminta.

Simetidiini ja vähemmässä määrin muut histamiini H<sub>2</sub>-salpaajat voivat kohottaa plasman nilvadipiinipitoisuutta.

#### Apuaineet

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

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Nilvadipiinin käyttö muiden verenpainelääkkeiden ja trisyklisten antidepressiivien kanssa saattaa voimistaa antihypertensiivistä vaikutusta. Escorilla ei ole kliinisissä tutkimuksissa havaittu negatiivista inotrooppista vaikutusta. Escorin ja beetasalpaajan yhdistelmähoitoa saavia potilaita on kuitenkin seurattava huolellisesti, koska tämän ryhmän lääkeaineet voivat beetasalpaajaan kombinoituna aiheuttaa sydämen vajaatoimintaa.

Tietyt rakenteellisesti Escoria muistuttavat lääkeaineet voivat tehostaa rytmihäiriölääkkeiden, kuten amiodaronin ja kinidiinin, negatiivista inotrooppista vaikutusta. Yksittäistapauksissa muiden tämän ryhmän lääkeaineiden on havaittu alentavan plasman kinidiinipitoisuutta. Sen vuoksi yhdistelmähoito saavien potilaiden kinidiinipitoisuutta plasmassa tulisi seurata. Escorin käytön yhteydessä tällaisia havaintoja ei ole kuitenkaan tehty.

Harvinaisissa tapauksissa Escor voi aiheuttaa plasman digoksiinipitoisuuden nousua, ja siksi digoksiinipitoisuuden seuraaminen on suositeltavaa.

Muiden dihydropyridiini johdosten on raportoitu nostavan samanaikaisesti käytettävän siklosporiinin plasmapitoisuutta. Nilvadipiinin ja siklosporiinin samanaikaisesta käytöstä ei ole riittävästi kliinistä tietoa, joten siklosporiinin plasmapitoisuutta suositellaan seurattavan yhteiskäytön yhteydessä.

*In vitro* -tutkimusten mukaan nilvadipiini metaboloituu sytokromi P450 3A4 (CYP3A4):n kautta. Nilvadipiinia tulisi käyttää varoen CYP3A4-inhibiittoreiden, kuten antiproteeasien, ketokonatsolin, itrakonatsolin, erytromysiinin ja klaritromysiinin kanssa. Sytokromi P-450 -entsyymiä indusoivien antikonvulsanttien on raportoitu vähentävän dihydropyridiinin hyötyosuutta. Vaikka nilvadipiinia koskevaa tietoa ei ole riittävästi, Escoria ei suositella käytettäväksi potilaille, joilla on käytössä entsyymiä indusoiva antikonvulsantti, kuten fenytoiini, karbamatsepiini tai fenobarbitaali.

Samanaikainen käyttö simetidiinin tai muiden rakenteeltaan samankaltaisten aineiden kanssa nosti eräässä tutkimuksessa nilvadipiinin pitoisuuksia plasmassa keskimäärin kaksinkertaiseksi. Sen vuoksi 1 x 8 mg nilvadipiinin vuorokausiannosta ei tulisi ylittää, mikäli nilvadipiinia käytetään

samanaikaisesti simetidiinin kanssa.

Kuten muillakin dihydropyridiiniin ryhmään kuuluvilla kalsiumsalpaajilla, nilvadipiinin pitoisuus veressä nousee voimakkaammin otettaessa lääke greippimehun kanssa kuin veden kanssa otettuna.

Eläinkokeissa verapamiilin ja laskimoon annettavan dantroleenin samanaikainen käyttö aiheutti hyperkalemiaa, mitä seurasi kammiovärinä ja verenkiertokollapsi. Näiden tulosten relevanssi nilvadipiinille ei ole tiedossa, mutta riskiä ei voida poissulkea käytettäessä nilvadipiinia samanaikaisesti dantroleenin kanssa.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Nilvadipiinin käytöstä raskauden aikana ei ole kliinistä kokemusta. Dihydropyridiinit voivat pidentää synnytystä, mitä ei ole havaittu nilvadipiinilla. Tämän seurauksena nilvadipiinia tulisi käyttää raskauden aikana vain, mikäli hoidon hyödyt koetaan suuremmiksi kuin mahdolliset sikiöön kohdistuvat haitat.

##### Imetys

Eläinkokeiden perusteella nilvadipiini (tai sen metaboliitit) kulkeutuu äidinmaitoon, joten imetystä ei suositella nilvadipiini-hoidon aikana.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Nilvadipiinin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tietoa. Kuitenkin varovaisuutta tulisi noudattaa, koska huimausta voi esiintyä hoidon aikana.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutuksia voi esiintyä etenkin hoidon alussa. Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ),

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ),

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $<1/100$ ),

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $<1/1\ 000$ ),

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Veri ja imukudos			Anemia	Leukopenia, trombosytopenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Epänormaali ruokahalu	
Psyykkiset haitat		Sekavuus	hermostuneisuus	
Hermosto	Päänsärky, huimaus	Vapina	Uneliaisuus, unettomuus, parestesiat,	
Silmät			Kohonnut silmänpaine, hämärtynyt näkö	
Kuulo ja tasapainoelin			Tinnitus	
Sydän		Takykardia, palpitaatiot, angina pectoris*		Sydäninfarkti
Verisuonisto	Kasvojen	Hypertensiivinen		

	punoitus, kuumat aallot	kriisi, verenpaineen lasku		
Hengityselimet, rintakehä ja vä- likarsina			Dyspnea, nenäverenvuoto	
Ruuan sulatus- elimistö		Vatsavaivat, pahoinvointi, vatsan turpoaminen, ripuli, ummetus	Oksentelu, stomatiitti, suun kuivuminen, näristys, painon nousu tai lasku	Ienhyperplasia
Maksa ja sappi			Seerumin transaminaasi- tai AFOS- arvojen kohoaminen	
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottumat, kutina, punoitus	Valoherkkyys, voimakas hikoilu	Kylmän tunne raajoissa, hiusten lähtö
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihäs- ja nivelkipu, painon tunne käsissä ja jaloissa	Niskakipu, paineen tunne rintakehän alueella	
Munuaiset ja virtsatiet		Seerumin kreatiniinin nousu	Tiheävirtsaus, seerumin urea- arvojen kohoaminen	
Sukupuolielimet ja rinnat			Impotenssi	Gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Turvotus	Väsymys		

\* Angina pectoris -kohtauksia voi esiintyä etenkin hoidon alussa ja sepelvaltimotautia sairastavien potilaiden angina pectoris -kohtausten yleisyys, kesto ja vakavuus voivat lisääntyä.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Yleensä kalsiumsalpaajien yliannostuksen oireet kehittyvät 30–60 minuutin kuluttua, kun on otettu 5-10 kertaa terapeutista annosta suurempi annos.

Hypotensio, elektrofysiologiset vaikutukset (sinus bradykardia, pidentynyt AV-johtuminen, II ja III asteen AV-katkos, reflektorinen takykardia), vaikutukset keskushermostoon (väsymys, sekavuus ja harvemmin kouristukset), gastrointestinaaliset oireet (pahoinvointi ja oksentelu) sekä metaboliset oireet (hyperglykemia) voivat olla teoreettisesti odotettavia oireita.

## **Hoito**

Sairaalahoito on tarpeen yliannostuksen yhteydessä. Oireenmukainen hoito ja jatkuva EKG-seuranta ovat aiheellisia.

Jos yliannostustila havaitaan ajoissa, hoidoksi suositellaan mahahuuhtelua ja lääkehiiltä.

Kardiogeenisen sokin ja valtimodilataation vuoksi syntynyttä hypotensiota hoidetaan kalsiumilla (1-2 g kalsiumglukonaattia laskimonsisäisesti), dopamiinilla, dobutamiinilla tai adrenaliinilla/noradrenaliinilla. Annostelu riippuu täysin vasteesta. Seerumin kalsiumpitoisuus olisi pidettävä normaalina tai hieman normaalia korkeammalla tasolla. Nestehoitoa tai volyymisubstituutiota tulee antaa varovasti sydämen ylikuormituksen estämiseksi. Hemodynaamisia parametrejä on seurattava huolellisesti.

Koska nilvadipiini ei dialysoidu verestä, hemodialyysi ei auta, mutta plasmafereesiä suositellaan (korkea plasman proteiineihin sitoutumisaste, suhteellisen pieni jakautumistilavuus).

Bradykardia hoidetaan oireenmukaisesti atropiinilla ja/tai beetasymptomimeetillä. Henkeä uhkaavassa bradykardiassa potilaalle voidaan asentaa tilapäinen sydämentahdistin.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kalsiumkanavan salpaajat, dihydropyridiinijohdokset, ATC-koodi: C08CA10.

Vaikuttava aine, nilvadipiini, estää erittäin pieninä pitoisuuksina kalsiumin pääsyä verisuonten seinämien sileisiin lihassoluihin, jolloin verisuonet laajenevat. Suonenseinämän lihastonus heikkenee ja perifeerinen verisuonivastus pienenee, mikä laskee verenpainetta. Nilvadipiinin vaikutus sydämen johtoratajärjestelmään on vähäinen terapeuttisina annoksina. Eräässä plasebo-kontrolloidussa tutkimuksessa pitkäaikainen hoito nilvadipiinilla ei ollut haitallinen sydämen vajaatoiminnassa. Lääkkeen vaikutus alkaa noin kaksi tuntia suun kautta annetun kerta-annoksen jälkeen. Pitkäaikaishoidossa maksimaalinen verenpaineen lasku saavutetaan 3–4 viikossa. Nilvadipiinin on myös todettu hidastavan LDL-kolesterolin oksidaatiota.

### **5.2 Farmakokineetiikka**

Lääkkeen farmakokineettinen profiili on annoksesta riippuvainen 6–16 mg:n annostasoilla. Nilvadipiini ja sen metaboliitit sitoutuvat plasman proteiineihin 98–99 %:sti. Nilvadipiini jakaantuu eri kudoksiin nopeasti ja laajasti. Nilvadipiinin jakaantumistilavuus on 3,9 l/kg jatkuvan annostelun ja 1 l/kg kerta-annoksen jälkeen. Sen takaisindiffuusio on hidasta. Dihydropyridiiniryhmän kalsiumsalpaajilla on ensikierron metabolian vuoksi alhainen hyötyosuus, nilvadipiinilla se on 14–19 %. Pitkäaikaishoidossa kumuloitumista ei esiinny. Steady-state pitoisuus saavutetaan 4-5 päivässä. Puoliintumisaika on 15–20 tuntia. Nilvadipiini muuttuu lähes kokonaan inaktiiviksi metaboliiteiksi maksassa. Alle 0,2 % suun kautta annettavasta annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan ja ulosteeseen. Metaboliitit eliminoiduvat munuaisissa 70–80 %:sesti, loput erittyvät ulosteen mukana. Tämänhetkisten tutkimustietojen perusteella munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta nilvadipiinin eliminointumiseen. Nilvadipiinihoidosta vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa ei ole kokemuksia. Ikääntymisen ei ole havaittu vaikuttavan Escorin farmakokineetiikkaan. Maksakirroosipotilailla biologinen hyötyosuus kohoaa kaksinkertaiseksi heikentyneen ensikierron metabolian vuoksi. Nykyisten tietojen perusteella suositellaan, ettei 1 x 8 mg nilvadipiinin vuorokausiannosta (1 Escor 8 mg depotkapseli) tässä tapauksessa ylitetä. Rotalla nilvadipiini läpäisee sekä veri-aivoesteen että istukan ja erittyy myös maitoon. Nilvadipiini vapautuu depotkapseleista pH:sta riippumatta.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus: Nilvadipiinin ei ole todettu olevan mutageeninen laajoissa tutkimuksissa. Nilvadipiinin ei ole todettu hiiri- ja rottakokeissa olevan karsinogeeninen.

Sikiötoksisuus: Nilvadipiinin ei ole todettu olevan teratogeeninen eläinkokeissa. Nilvadipiinin ei ole todettu heikentävän rottien hedelmällisyyttä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Kapselin sisältö:

maissitärkkelys  
selluloosa, mikrokiteinen  
povidoni  
kroskarmelloosinatrium.

Kapselin kuori:

titaanidioksidi (E171)  
rautaoksidi (E172)  
liivate.

Painatus:

shellakka  
titaanidioksidi (E171)  
propyleeniglykoli (E1520).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PVDC/alumiini läpipainopakkaus  
30 ja 100 depotkapselia.

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

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

11687

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.2.1995  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.5.2006

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

2.6.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Escor 8 mg depotkapsel, hård

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 depotkapsel innehåller 8,0 mg nilvadipin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Depotkapsel, hård.

Gelatinkapsel, överdelen brun, underdelen rosa, vitt tryck NV8.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Essentiell hypertension.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Dosen bestäms individuellt enligt patientens blodtryckssvar. För vuxna en depotkapsel (8 mg nilvadipin) på morgonen, om inte en läkare ger andra instruktioner. Ca en tredjedel av patienterna behöver 16 mg nilvadipin (2 x 8 mg depotkapslar) om dagen för att den blodtryckssänkande effekten ska vara tillräcklig.

Escor-depotkapseln sväljs hel med en liten mängd vätska på morgonen t.ex. efter frukosten.

#### Äldre patienter:

Plasmakoncentrationerna hos äldre patienter kan vara högre än hos unga och doshöjning ska därför göras med försiktighet.

#### Patienter med leversvikt

Dygnsdosen får inte överskrida 8 mg hos patienter som har leversvikt, eftersom biotillgängligheten av nilvadipin kan öka till det dubbla på grund av en försvagad förstapassagemetabolism.

#### *Pediatrik population*

Escor-preparatet bör inte användas hos barn eftersom det inte ännu finns tillräckligt med erfarenhet om användning hos barn.

#### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Kardiovaskulär chock
- Svår aortastenosis
- Hjärnblödning, förhöjt intrakraniellt tryck (associerat till stroke)

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Nilvadipin bör användas med försiktighet hos patienter som har svår leversvikt (levercirros) eftersom biotillgängligheten av Escor är större hos dessa patienter (se avsnitt 4.2, 5.2).

Det finns inte ännu tillräckligt mycket erfarenhet av användning av Escor vid svår njursvikt (kreatininclearance < 30 ml/min, dialyspatienter), så det ska användas mycket försiktigt endast under noggrann övervakning. Enligt nuvarande data från studier påverkar njursvikt (kreatininclearance 15–50 ml/min) inte farmakokinetiken av nilvadipin.

Nilvadipin ska användas med försiktighet hos patienter under akut hjärtinfarkt och 4 veckor efter det samt hos patienter som har instabil angina pectoris.

Patienter som har mild bradykardi, I gradens AV-block eller förlängt PR-intervall bör följas noggrant. Försiktighet ska också iaktas hos patienter som har obehandlad hjärtsvikt eller hjärtsvikt som reagerar dåligt på behandling.

Cimetidin, och i mindre grad andra histamin H<sub>2</sub>-blockerare, kan öka koncentrationen av nilvadipin i plasma.

#### Hjälpämnen

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

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Användning av nilvadipin med andra blodtryckssänkande läkemedel och med tricykliska antidepressiva läkemedel kan förstärka den antihypertensiva effekten. I kliniska studier har ingen negativ inotrop effekt iakttagits hos Escor. Patienter som får kombinationsbehandling med Escor och betablockerare ska dock följas noggrant eftersom läkemedel från denna grupp i kombination med betablockerare kan orsaka hjärtsvikt.

Vissa läkemedel som strukturellt liknar Escor kan förstärka den negativa inotropa effekten av antiarytmika, såsom amiodaron och kinidin. I enstaka fall har andra läkemedel i denna grupp observerats sänka kinidinkoncentrationen i plasma. På grund av detta bör kinidinkoncentrationen följas med hos patienter som får kombinationsbehandling. Inga sådana observationer har dock gjorts vid användning av Escor.

I sällsynta fall kan Escor orsaka förhöjning av digoxinkoncentrationen i plasma och därför rekommenderas uppföljning av digoxinkoncentrationen.

Andra dihydropyridinderivat har rapporterats höja plasmakoncentrationen av ciklosporin om de används samtidigt. Det finns inte tillräckligt mycket klinisk information om samtidig användning av nilvadipin och ciklosporin så det rekommenderas att plasmakoncentrationen av ciklosporin följs upp vid samtidig användning.

Enligt *in vitro*-studier metaboliseras nilvadipin via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Nilvadipin ska användas med försiktighet tillsammans med CYP3A4-hämmare, såsom antiproteaser, ketokonazol, itraconazol, erytromycin och klaritromycin. Cytokrom P450-enzyminducerande antikonvulsiva medel har rapporterats minska biotillgängligheten av dihydropyridiner. Trots att det inte finns tillräckligt med information angående nilvadipin rekommenderas Escor inte för användning hos patienter som använder något enzyminducerande antikonvulsivt medel, såsom fenytoin, karbamazepin eller fenobarbital.

I en studie höjde samtidig användning med cimetidin eller andra strukturellt liknande medel plasmakoncentrationerna av nilvadipin i medeltal till det dubbla. Därför bör en dygnsdos nilvadipin på 1 x 8 mg inte överskridas ifall nilvadipin används samtidigt med cimetidin.

Såsom med andra kalciumantagonister som ingår i dihydropyridingruppen, stiger koncentrationen av nilvadipin i blodet kraftigare då läkemedlet tas med grapefruktjuice än om det tas med vatten.

I djurförsök orsakade samtidig administrering av verapamil och intravenöst dantrolen hyperkalemi, vilket efterföljdes av kammarflimmer och cirkulationskollaps. Relevansen av dessa resultat för nilvadipin är okänd, men en risk kan inte uteslutas vid samtidig användning av nilvadipin och dantrolen.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Klinisk erfarenhet saknas om användning av nilvadipin under graviditet. Dihydropyridiner kan förlänga förlossningen, vilket inte har observerats med nilvadipin. På grund av detta bör nilvadipin endast användas under graviditet ifall nyttorna med behandlingen anses överväga de möjliga riskerna för fostret.

##### Amning

På basis av djurförsök passerar nilvadipin (eller dess metaboliter) över i bröstmjölken, så amning rekommenderas inte under behandling med nilvadipin.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Information saknas om effekten av nilvadipin på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Försiktighet bör dock iaktas eftersom svindel kan förekomma under behandlingen.

#### 4.8 Biverkningar

Biverkningar kan förekomma särskilt i början av behandlingen. Frekvensklasserna för biverkningarna har bestämts enligt följande:

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)

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Blodet och lymfsystemet			Anemi	Leukopeni, trombocytopeni
Metabolism och nutrition			Onormal aptit	
Psykiska störningar		Förvirring	Nervositet	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, svindel	Darrningar	Sömnighet, sömnlöshet, parestesier	
Ögon			Förhöjt ögontryck, dimsyn	
Öron och balansorgan			Tinnitus	
Hjärtat		Takykardi, palpitationer,		Hjärtinfarkt

		angina pectoris*		
Blodkärl	Ansiktsrodnad, värmevallning	Hypertensiv kris, blodtrycksfall		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Dyspné, näsblödning	
Magtarmkanalen		Magbesvär, illamående, svullnad av buken, diarré, förstoppning	Kräkningar, stomatit, muntorrhet, halsbränna, viktuppgång eller -nedgång	Tandkötts-hyperplasi
Lever och gallvägar			Förhöjning av serumtransaminaser eller AFOS-värden	
Hud och subkutan vävnad		Utslag, klåda, rodnad	Ljusöverkänslighet, kraftig svettning	Känsla av kyla i extremiteterna, håravfall
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskel- och ledsmärta, tyngdkänsla i händer och fötter	Nacksmärta, tryckkänsla över bröstorganen	
Njurar och urinvägar		Förhöjning av kreatinin i serum	Frekvent urinering, förhöjda ureanivåer i serum	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Impotens	Gynekomasti
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Svullnad	Trötthet		

\* Angina pectoris-anfall kan förekomma särskilt i början av behandlingen och hos patienter som lider av kranskärslsjukdom kan angina pectoris-anfallens frekvens, varaktighet och allvarlighetsgrad öka.

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Symptom

Vanligen utvecklas symptomen på överdos av kalciumantagonister inom 30–60 minuter då man har tagit en 5–10 gånger högre dos än den terapeutiska dosen.

Hypotension, elektrofysiologiska effekter (sinusbradykardi, förlängd AV-överledningstid, II och III gradens AV-block, reflektorisk takykardi), effekter på det centrala nervsystemet (trötthet, förvirring

och i sällsynta fall konvulsioner), gastrointestinala symptom (illamående och kräkningar) och metabola symptom (hyperglykemi) är symptom som teoretiskt kan förväntas.

### **Behandling**

Behandling på sjukhus är nödvändigt i samband med överdosering. Symptomatisk behandling och kontinuerlig EKG-uppföljning är indicerade.

Ifall överdoseringen upptäcks i tid rekommenderas magsköljning och medicinskt kol.

Hypotension som uppkommit på grund av kardiogen chock och artärdilatation behandlas med kalcium (1–2 g kalciumglukonat intravenöst), dopamin, dobutamin eller adrenalin/noradrenalin. Doseringen beror fullständigt på svaret. Kalciumkoncentrationen i serum bör hållas normal eller något högre än normalt. Vätskebehandling eller volymsubstitution ska ges försiktigt för att undvika att överbelasta hjärtat. Hemodynamiska parametrar ska följas noggrant.

Eftersom nilvadipin inte dialyseras från blodet hjälper hemodialys inte, men plasmaferes rekommenderas (hög grad av bindning till plasmaproteiner, relativt liten distributionsvolym).

Bradykardi behandlas symptomatiskt med atropin och/eller betasympatomimetika. Vid livshotande bradykardi kan en tillfällig pacemaker installeras till patienten.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Kalciumantagonister, dihydropyridinderivat, ATC-kod: C08CA10.

Det verksamma ämnet, nilvadipin, hindrar vid mycket låga koncentrationer kalcium från att ta sig in i blodkärlsväggarnas glattmuskulatur, vilket leder till att blodkärlen dilaterar. Muskeltonus i blodkärlsväggen försvagas och det perifera kärlmotståndet minskar, vilket sänker blodtrycket. Effekten av nilvadipin på hjärtats retledningssystem är liten vid terapeutiska doser. I en placebokontrollerad studie hade långvarig behandling med nilvadipin ingen skadlig effekt vid hjärtsvikt. Läkemedlets effekt börjar ca två timmar efter en oral engångsdos. Vid långvarig behandling nås den maximala sänkningen av blodtrycket på 3–4 veckor. Nilvadipin har också konstaterats fördröja oxidationen av LDL-kolesterol.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Läkemedlets farmakokinetiska profil är dosberoende vid dosnivåerna 6–16 mg. Nilvadipin och dess metaboliter binds till plasmaproteiner 98–99-procentigt. Nilvadipin distribueras snabbt och omfattande i olika vävnader. Nilvadipinets distributionsvolym är 3,9 l/kg efter upprepad administrering och 1 l/kg efter en engångsdos. Dess återdiffusion är långsam. Kalciumantagonister från dihydropyridingruppen har en låg biotillgänglighet på grund av förstapassagemetabolism, hos nilvadipin är den 14–19 %. Ingen kumulering sker vid långvarig behandling. Stady-state-koncentration uppnås på 4–5 dagar. Halveringstiden är 15–20 timmar. Nilvadipin metaboliseras nästan fullständigt till inaktiva metaboliter i levern. Under 0,2 % av en oral dos utsöndras oförändrat i urinen och avföringen. Metaboliterna elimineras i njurarna 70–80-procentigt, resten utsöndras med avföringen. Enligt nuvarande data från studier påverkar inte njursvikt elimineringen av nilvadipin. Det finns ingen erfarenhet om behandling med nilvadipin vid svår njursvikt. Åldrande har inte observerats ha någon effekt på farmakokinetiken av Escor. Hos levercirrospatienter ökar biotillgängligheten till det dubbla på grund av försvagad förstapassagemetabolism. Enligt nuvarande data rekommenderas det att dygnsdosen på 1 x 8 mg nilvadipin (1 Escor 8 mg depotkapsel) i detta fall inte överskrids. Hos råttor passerar nilvadipin både blod-hjärnbarriären och placentan och utsöndras även i mjölken. Nilvadipin frisätts från depotkapslarna oberoende av pH.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Mutagenitet och karcinogenitet: Nilvadipin har inte konstaterats vara mutagen i omfattande studier. Nilvadipin har i mus- och råttstudier inte konstaterats vara karcinogen.

Fostertoxicitet: Nilvadipin har inte konstaterats vara teratogen i djurförsök. Nilvadipin har inte konstaterats försvaga råttors fertilitet.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselfyllning:

Majsstärkelse  
Cellulosa, mikrokristallin  
Povidon  
Kroskarmellosnatrium

#### Kapselskal:

Titandioxid (E171)  
Järnoxid (E172)  
Gelatin

#### Tryck:

Shellack  
Titandioxid (E171)  
Propylenglykol (E1520)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC-/PVDC-/aluminiumblisterförpackning  
30 och 100 depotkapslar.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo

Finland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

11687

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 27.2.1995

Datum för den senaste förnyelsen: 11.5.2006

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2.6.2021