

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lercanidipin Hydrochlorid Actavis 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Lercanidipin Hydrochlorid Actavis 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg lercanidipiinihydrokloridia vastaten 9,4 mg lercanidipiinia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg lercanidipiinihydrokloridia vastaten 18,8 mg lercanidipiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Lercanidipin Hydrochlorid Actavis 10 mg kalvopäällysteinen tabletti: laktoosimonohydraatti 30 mg.

Lercanidipin Hydrochlorid Actavis 20 mg kalvopäällysteinen tabletti: laktoosimonohydraatti 60 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Lercanidipin Hydrochlorid Actavis 10 mg tabletit ovat keltaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on 6,5 mm. Toisella puolella on jakoura ja toisella puolella merkintä ”L”.

Lercanidipin Hydrochlorid Actavis 20 mg tabletit ovat vaaleanpunaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on 8,5 mm. Toisella puolella on jakoura ja toisella puolella merkintä ”L”.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lercanidipin Hydrochlorid Actavis on tarkoitettu lievän tai keskivaikean verenpainetaudin hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Antoreitti: suun kautta.

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 tulee tapahtua vähitellen, sillä maksimaalisen verenpainetta alentavan vasteen saavuttamiseen voi kuluu noin kaksi viikkoa.

Jos potilaan tilaa ei pystytä hallitsemaan riittävästi yhdellä verenpainelääkkeellä, saattaa lerkanidipiinin yhdistämisestä beetasalpaajaan, diureettiin (hydroklooritiatsidi) tai ACE:n estäjään 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

Vaikka vuorokausiannosta ei farmakokineettisten tutkimustietojen ja kliinisen käyttökokemuksen perusteella tarvitse muuttaa, iäkkäiden potilaiden hoitoa aloitettaessa on kuitenkin noudatettava erityistä varovaisuutta.

Pediatriset potilaat

Koska valmisteen käytöstä ei ole kliinistä kokemusta alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa, ei sen antamista lapsille suositella.

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 annoksen suurentamiseen 20 mg:aan päivässä suhtauduttava varovasti. Verenpainetta alentava vaikutus voi olla tavallista suurempi potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, joten tarvetta annoksen säätämiseen on siksi harkittava.

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

Antotapa

Tabletit tulee ottaa veden kera vähintään 15 minuuttia ennen ateriaa.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille dihydropyridiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- vasemman kammion ulosvirtauseste
- hoitamaton kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
- epästabili *angina pectoris*
- sydäninfarkti kuukauden sisällä
- vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta
- seuraavien valmisteiden samanaikainen käyttö:
 - voimakkaat CYP3A4 -entsyymien inhibiittorit (ks. kohta 4.5)
 - siklosporiini (ks. kohta 4.5)
 - greippimehu (ks. kohta 4.5)
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6)

- Naisilla hedelmällinen ikä, elleivät he käytä tehokasta ehkäisyä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sairas sinus -oireyhtymä

Erytistä varovaisuutta on noudatettava annettaessa lerkanidipiiniä sairastaville potilaille (ellei tahdistinta ole). Vaikka hemodynaamikkaa koskevissa kontrolloiduissa tutkimuksissa ei todettu kammiotoiminnan huonontumista, on kuitenkin syytä noudattaa varovaisuutta annettaessa valmistetta potilaille, joilla on vasemman kammion toimintahäiriö. On myös esitetty, että eräät lyhytvaikutteiset dihydropyridiinit saattavat suurentaa iskeemistä sydänsairautta sairastavien potilaiden kardiovaskulaarista riskiä. Vaikka lerkanidipiini onkin pitkävaikutteinen, näiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Angina pectoris

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

Erytistä 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; tämän vuoksi annoksen muuttamista tulisi harkita.

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

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

CYP3A4-entsyymin induktorit

CYP3A4-entsyymin induktorit, kuten antikongulsantit (esim. fenytoiini, karbamatsepiini) ja rifampisiini, saattavat pienentää plasman lerkanidipiinipitoisuutta, ja siten lerkanidipiinin teho voi olla odotettua pienempi (ks. 4.5).

Apuaineet

Laktoosimonohydraatti

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

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metaboliset interaktiot

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

CYP3A4-inhibiittorit

Lerkanidipiinin ja CYP3A4 -entsyymin estäjien (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri, erytromysiini, troleandomysiini) samanaikaista käyttöä tulisi välttää. Interaktiotutkimuksessa, jossa käytettiin voimakasta CYP3A4 -entsyymin estäjää ketokonatsolia, plasman lerkanidipiinipitoisuus lisääntyi merkittävästi (S-lerkanidipiinin pitoisuuspinta-alan (AUC) 15-kertainen lisäys ja C_{max}-arvon 8-kertainen lisäys).

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 tulisi käyttää samanaikaisesti.

Kuten muidenkin dihydropyridiinien, myös lerkanidipiinin metabolia on erityisen herkkä greippimehun estävälle vaikutukselle, mikä lisää lerkanidipiinin systeemistä hyötyosuutta ja voimistaa verenpaineen laskua. Lerkanidipiiniä ei tulisi käyttää samanaikaisesti greippimehun kanssa.

Kun vapaaehtoisille vanhuspotilaille 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.

CYP3A4-induktorit

Lerkanidipiinin ja CYP3A4 -entsyymin induktorien, kuten antikonvulsanttien (esim. fenytoiini, karbamatsepiini) ja rifampisiinin, yhteiskäyttöön tulisi suhtautua varovaisesti, koska verenpainetta alentava vaikutus saattaa heikentyä. Verenpainetta tulisikin seurata tavallista tiheämmin yhteiskäytön aikana.

CYP3A4-substraatit

Lerkanidipiinin (20 mg) antaminen jatkuvaa beetametyyliidigoksiinihoitoa saaville potilaille ei aiheuttanut farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Kun terveille digoksiinia käyttäville koehenkilöille annettiin 20 mg lerkanidipiiniä tyhjän vatsaan, digoksiinin C_{max} lisääntyi keskimäärin 33 %, mutta pitoisuuspinta-ala (AUC) ja munuaispuhdistuma eivät muuttuneet merkittävästi. Digoksiinia ja lerkanidipiiniä samanaikaisesti saavia potilaita on seurattava tarkkaan digoksiinin mahdollisten toksisuusoireiden varalta.

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.

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

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

Varovaisuutta on noudatettava, kun lerkanidipiiniä määrätään yhdessä muiden CYP3A4-entsyymien substraattien kanssa (terfenadiini, astemitsoli, III luokan sydämen rytmihäiriölääkkeet, kuten amiodaroni ja kinidiini).

Alkoholi

Alkoholia tulee välttää, sillä se voi lisätä vasodilatoristen verenpainelääkkeiden vaikutusta.

Muut yhteisvaikutukset

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.

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Lerkanidipiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa riittävästi tietoa. Lerkanidipiinia koskevissa tutkimuksissa ei ole todettu teratogeenisiä vaikutuksia rotilla eikä kaniineilla. Rotilla ei todettu myöskään lisääntymiseen kohdistuvia vaikutuksia. Koska muiden dihydropyridiiniyhdisteiden on todettu olevan teratogeenisiä eläimille, lerkanidipiiniä ei tule käyttää raskausaikana eikä antaa naisille, joilla on mahdollisuus tulla raskaaksi, ellei samanaikaisesti käytetä tehokasta raskaudenehkäisyä.

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lercanidipin Hydrochlorid Actavis -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Sen käytön suhteen on kuitenkin noudatettava varovaisuutta, koska käytön aikana saattaa ilmetä heitehuimausta, voimattomuutta, väsymystä ja harvemmin uneliaisuutta.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu kliinisten kokeiden ja markkinoilla olon aikana.

Haittavaikutusten esiintyvyys:

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)

Elinryhmä		Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinainen	yliherkkyys
Psyykkiset häiriöt	Harvinainen	uneliaisuus
Hermosto	Melko harvinainen	päänsärky, heitehuimaus
Sydän	Melko harvinainen	takykardia, sydämentykytys, perifeerinen edeema
	Harvinainen	<i>angina pectoris</i>
	Hyvin harvinainen	rintakipu, sydäninfarkti, hypotensio
	Jotkut dihydropyridiinit saattavat aiheuttaa harvoin prekordiaalista kipua tai <i>angina pectorista</i> . <i>Angina pectorista</i> sairastaville potilaille saattaa erittäin harvinaisissa tapauksissa tulla kohtauksia useammin, kohtaukset saattavat kestää kauemmin tai olla aiempaa vaikeampia.	
Verisuonisto	Melko harvinainen	punoitus
Ruuansulatuselimistö	Harvinainen	dyspepsia, ripuli, vatsakipu, oksentelu
	Hyvin harvinainen	Ien hypertrofia
Iho ja ihonalainen kudος	Harvinainen	ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinainen	lihassärky
Munuaiset ja virtsatie	Harvinainen	polyuria
	Hyvin harvinainen	tihentynyt virtsaamistarve
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Harvinainen	voimattomuus, väsymys
Tutkimukset	Hyvin harvinainen	maksan transaminaasiarvojen palautuva suureneminen seerumissa

Lerkanidipiini ei näytä vaikuttavan haitallisesti veren sokeritasoon tai seerumin lipiditasoon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Valmisteen käytön aikana on raportoitu kolme yliannostustapausta (150 mg, 280 mg ja 800 mg lerkaniidipiinia, otettu itsemurhatarkoituksessa).

Annos	Merkit/oireet	Hoito	Lopputulos
150 mg + määrittämätön määrä alkoholia	Uneliaisuus	Mahahuuhtelu Aktiivihiihi	Toipui
280 mg + 5,6 mg moksonidiinia	Kardiogeeninen sokki Vaikea sydänlihaskemia Lievä munuaisten vajaatoiminta	Suuri annos katekoliamiineja Furosemiidi Digitalis Parenteraalinen plasmatilavuuden lisääjä	Toipui
800 mg	Oksentelu Hypotensio	Aktiivihiihi Ulostuslääke Laskimonsisäinen dopamiini	Toipui

Kuten muidenkin dihydropyridiiniin yliannostuksen, myös lerkaniidipiinin yliannostuksen voidaan odottaa aiheuttavan liiallista perifeeristä vasodilataatiota, johon liittyy huomattava verenpaineen lasku sekä reflektorinen takykardia. Vaikeissa hypotensio-, bradykardia- ja tajuttomuustiloissa voi olla hyötyä verenkiertoa tukevasta hoidosta, bradykardiassa esim. laskimoon annettavasta atropiinista.

Koska lerkaniidipiinin farmakologinen vaikutus on pitkä, tulee yliannoksen ottaneen potilaan verenkiertoelinten toimintaa seurata vähintään 24 tunnin ajan. Dialyysin hyödyllisyydestä ei ole tietoja. Koska lääke on erittäin lipofiilinen, on mitä todennäköisintä, että sen pitoisuus plasmassa ei anna viitettä riskivaiheen kestosta eikä dialyysistä ehkä ole hyötyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: pääasiassa verisuonistoon vaikuttavat selektiiviset kalsiuminestäjät, dihydropyridiini johdokset.

ATC-koodi: C08CA13

Lerkanidipiini on dihydropyridiiniiniryhmään kuuluva kalsiuminestäjä, joka salpaa solukalvon läpi tapahtuvan kalsiumin virtauksen sydänlihakseen ja sileään lihakseen. Se laskee verenpainetta vaikuttamalla suoraan relaksoivasti verisuonten seinämien sileään lihakseen vähentäen siten perifeeristä kokonaisvastusta. Vaikka lerkanidipiinin farmakokineettinen puoliintumisaika plasmassa on lyhyt, sen verenpainetta alentava vaikutus kestää pitkään. Tämä johtuu siitä, että lerkanidipiinin jakautumiskerroin solukalvoille on suuri. Sillä ei myöskään suuren verisuoniselektiivisyytensä vuoksi ole negatiivista inotrooppista vaikutusta.

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

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

Terapeuttisten indikaatioiden tueksi tehtyjen kliinisten tutkimusten lisäksi tehtiin vielä kontrolloimaton mutta satunnaistettu suppea tutkimus potilaille, joilla oli vaikea verenpainetauti (ka ± SD diastolinen verenpaine $114,5 \pm 3,7$ mmHg). Tutkimuksessa todettiin, että verenpaine normalisoitui 40 %:lla tutkituista 25 potilaasta, kun lerkanidipiinia annettiin 20 mg/vrk, ja 56 %:lla 25 potilaasta, kun lerkanidipiinia annettiin 10 mg kahdesti päivässä. Lumekontrolloidussa, satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa tutkittiin potilaita, joilla pelkästään systolinen verenpaine oli koholla. Lerkanidipiini alensi systolista verenpainetta keskimääräisestä lähtöarvosta $172,6 \pm 5,6$ mmHg arvoon $140,2 \pm 8,7$ mmHg.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu 10–20 mg:n lerkanidipiiniannos imeytyy täydellisesti, ja huippupitoisuudet plasmassa, $3,30$ ng/ml ± $2,09$ SD ja vastaavasti $7,66$ ng/ml ± $5,90$ 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 lerkanidipiinia annetaan terveille vapaaehtoisille tyhjään vatsaan.

Suun kautta annettu lerkanidipiini 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 saturoitumiseen. Näin ollen hyötyosuus kasvaa annoksen suurentamisen myötä.

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

Biotransformaatio

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

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

Lisäksi ihmisille tehdyissä interaktiotutkimuksissa on osoitettu, että lerkanidipiini ei muuta midatsolaamin eikä metoprololin pitoisuutta plasmassa. Midatsolaami on tyypillinen CYP3A4:n ja metoprololi CYP2D6:n substraatti. Tämän vuoksi lerkanidipiinin hoitoannosten ei oleteta estävän CYP3A4:n ja CYP2D6:n metaboloimien lääkkeiden biotransformaatiota.

Eliminaatio

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

Iäkkäät tai munuaisten tai maksan vajaatoiminnasta kärsivät potilaat

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 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

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 alkuiden 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

Tabletin ydin:

Magnesiumstearaatti

Povidoni

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Laktoosimonohydraatti

Selluloosa, mikrokiteinen

Kalvopäällyste:

Lercanidipin Hydrochlorid Actavis 10 mg:n kalvopäällysteiset tabletit:

Makrogoli

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu

Talkki

Titaanidioksidi (E 171)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Lercanidipin Hydrochlorid Actavis 20 mg:n kalvopäällysteiset tabletit:

Makrogoli

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu

Talkki

Titaanidioksidi (E 171)

Rautaoksidi, keltainen (E 172)

Rautaoksidi, punainen (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Läpipainopakkaukset

3 vuotta

Purkit

3 vuotta

6.4 Säilytys

Al/PVC/PVDC läpipainopakkaus: Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

HDPE purkit: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä tablettipurkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (Alumiini/PVC/PVDC)

Lercanidipin Hydrochlorid Actavis 10 mg: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Lercanidipin Hydrochlorid Actavis 20 mg: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Tablettipurkki (HDPE), suljettu sinetöidyllä LDPE-korkilla.

Lercanidipin Hydrochlorid Actavis 10 mg :100 kalvopäällysteistä tablettia.

Lercanidipin Hydrochlorid Actavis 20 mg: 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76 - 78
220 Hafnarfjörður
Islanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

10 mg: 24715

20 mg: 24716

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.8.2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.9.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.7.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lercanidipin Hydrochlorid Actavis 10 mg, filmdragerade tabletter

Lercanidipin Hydrochlorid Actavis 20 mg, filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller lercanidipinhydroklorid 10 mg, vilket motsvarar 9,4 mg lercanidipin.

Varje filmdragerad tablett innehåller lercanidipinhydroklorid 20 mg, vilket motsvarar 18,8 mg lercanidipin.

Hjälpämnen med känd effekt:

En tablett Lercanidipin Hydrochlorid Actavis 10 mg innehåller 30 mg laktosmonohydrat.

En tablett Lercanidipin Hydrochlorid Actavis 20 mg innehåller 60 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Lercanidipin Hydrochlorid Actavis 10 mg, filmdragerade tabletter: Gul, rund, bikonvex och filmdragerad tablett med en diameter på 6,5 mm. Försedd med brytskåra på ena sidan, märkt med "L" på den andra sidan.

Lercanidipin Hydrochlorid Actavis 20 mg, filmdragerade tabletter: Rosa, rund, bikonvex och filmdragerad tablett med en diameter på 8,5 mm. Försedd med brytskåra på ena sidan, märkt med "L" på den andra sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tablettens i lika stora doser utan bara för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lercanidipin Hydrochlorid Actavis är indicerat för behandling av lätt till måttlig essentiell hypertoni.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Administreringsätt: peroral användning.

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

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

Hos personer där monoterapi med ett antihypertensivt läkemedel inte ger tillfredsställande effekt kan det vara lämpligt att kombinera lerkanidipinbehandlingen med ett betareceptorblockerande läkemedel, ett diuretikum (hydroklorotiazid) eller en ACE-hämmare.

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

Äldre personer

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

Pediatrisk population

Lerkanidipin rekommenderas inte till barn och ungdomar, eftersom klinisk erfarenhet från patienter under 18 år saknas.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Försiktighet bör iakttagas när behandling påbörjas hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion. Även om de doser som vanligen rekommenderas kan tolereras, bör ökning av dosen till 20 mg dagligen göras försiktigt hos dessa patientgrupper. Den blodtryckssänkande effekten kan vara förhöjd hos patienter med nedsatt leverfunktion, och en justering av dosen ska därför övervägas.

Lerkanidipin rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt lever- eller njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).

Administreringssätt

Tabletterna skall tas med vatten minst 15 minuter före måltid.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra dihydropyridiner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Vänstersidigt kammarutflödes hinder.
- Obehandlad kongestiv hjärtsvikt.
- Instabil *angina pectoris*.
- Inom en månad efter hjärtinfarkt.
- Gravt nedsatt njur- eller leverfunktion.
- Samtidigt intag av:
 - starka CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.5)
 - ciklosporin (se avsnitt 4.5)
 - grapefruktjuice (se avsnitt 4.5).
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).
- Kvinnor i fertil ålder, om inte effektivt preventivmedel används.

4.4 Varningar och försiktighet

Sick-sinussyndrom

Särskild försiktighet bör iakttas vid användning av lerkandipin hos patienter med sick-sinussyndrom (som inte har pacemaker). Försiktighet skall också iakttas vid behandling av patienter med nedsatt vänsterkammarmfunktion, även om kontrollerade hemodynamiska studier inte visat försämring av kammarmfunktionen. Vissa kortverkande dihydropyridiner kan också möjligen vara förenade med en ökad kardiovaskulär risk hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom. Även om lerkandipin är långtidsverkande skall försiktighet iakttas vid behandling av dessa patienter.

Angina pectoris

Vissa dihydropyridiner kan i sällsynta fall orsaka prekordial smärta 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).

Användning vid nedsatt njur- eller leverfunktion

Särskild 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 hos denna patientgrupp, bör ökning av dosen till 20 mg dagligen göras med försiktighet. Den blodtryckssänkande effekten kan vara förhöjd hos patienter med nedsatt leverfunktion och en justering av dosen ska därför övervägas.

Lerkandipin rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt lever- eller njurfunktion (kreatin clearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.2).

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

CYP3A4-inducerare

CYP3A4-inducerare som antiepileptika (t.ex. fenytoin, karbamazepin) och rifampicin kan reducera lerkandipins plasmanivåer och därmed kan effekten av lerkandipin bli mindre än väntat (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen

Laktosmonohydrat

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 filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metaboliska interaktioner

Det är känt att lerkandipin metaboliseras via CYP3A4-enzymet, och därför kan samtidig administrering av substanser som hämmar eller inducerar CYP3A4 interagera med lerkandipins metabolism och eliminering.

CYP3A4-hämmare

Samtidig behandling med lerkanidipin och hämmare av CYP3A4 (t.ex. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, erytromycin och troleandomycin) bör undvikas. En interaktionsstudie med en stark CYP3A4-hämmare, ketokonazol, visade en avsevärd ökning i lerkanidipins plasmanivåer (en ökning med 15 gånger av AUC och 8 gånger av C_{max} för eutomera S-lerkanidipin).

Ökade plasmanivåer av både lerkanidipin och ciklosporin har observerats efter samtidig tillförsel. 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.

Liksom andra dihydropyridinderivat är lerkanidipin känsligt för den hämning av metabolismen som orsakas av grapefruktjuice och som följaktligen leder till en ökad systemisk tillgänglighet och ökad hypotensiv effekt. Lerkanidipin bör inte tas tillsammans med grapefruktjuice.

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

CYP3A4-inducerare

Samtidig tillförsel av lerkanidipin och CYP3A4-inducerare, såsom antiepileptika (t.ex. fenytoin, karbamazepin) och rifampicin, bör genomföras med försiktighet eftersom den antihypertensiva effekten kan minska och blodtrycket bör övervakas oftare än normalt.

CYP3A4-substrat

Samtidig tillförsel av 20 mg lerkanidipin hos patienter som under lång tid behandlades med β -metyldigoxin visade inga tecken på farmakokinetisk interaktion. Friska, frivilliga, fastande försökspersoner som behandlades med digoxin efter att ha fått en 20 mg dos lerkanidipin visade en genomsnittlig ökning med 33 % i 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 tillförsel av en daglig dos cimetidin på 800 mg orsakar inga signifikanta förändringar av lerkanidipinnivåerna i plasma, men försiktighet skall iakttagas vid högre doser, eftersom biotillgängligheten och den blodtryckssänkande effekten hos lerkanidipin då kan öka.

En interaktionsstudie med fluoxetin (en hämmare av CYP2D6 och CYP3A4), utförd på friska frivilliga i åldern 65±7 år (medel ± standardavvikelse), visade ingen kliniskt relevant modifiering av lerkanidipins farmakokinetik.

Samtidig administrering av 20 mg lerkanidipin till fastande friska frivilliga påverkade inte warfarins farmakokinetik.

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

Alkohol

Alkohol bör undvikas eftersom det kan förstärka effekten av vasodilaterande, antihypertensiva läkemedel.

Övriga interaktioner

När lerkandipin administrerades tillsammans med metoprolol, en beta-blockerare som elimineras huvudsakligen via levern, ändrades inte metoprolols biotillgänglighet medan biotillgängligheten för lerkandipin 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 beta-adrenoceptor-blockerande läkemedel, men dosjustering kan krävas.

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

Lerkandipin har tryggt använts tillsammans med diuretika och ACE-hämmare.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med lerkandipin saknas. Det finns inga data som tyder på teratogena effekter hos råttor och kanin. Fertiliteten hos råttor påverkades inte. Eftersom andra dihydropyridinföreningar har visat sig vara teratogena hos djur bör lerkandipin inte ges under graviditet eller till kvinnor i fertil ålder, om inte någon säker preventivmetod används.

Amning

Eftersom lerkandipin är höggradigt lipofilt kan man förvänta sig att det passerar över i modersmjölk. Läkemedlet bör därför inte administreras till ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lercanidipin Hydrochlorid Actavis har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Försiktighet bör dock iakttagas eftersom patienten kan drabbas av yrsel, asteni, trötthet och i sällsynta fall somnolens.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska studier och efter marknadsintroduktion.

Biverkningsfrekvenser:

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).

Organsystem	Biverkningar
--------------------	---------------------

Immunsystemet	Mycket sällsynta	Överkänslighet
Psykiska störningar	Sällsynta	Somnolens
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Huvudvärk, yrsel
Hjärtat	Mindre vanliga	Takykardi, palpitationer, perifert ödem
	Sällsynta	<i>Angina pectoris</i>
	Mycket sällsynta	Bröstmärta, hjärtinfarkt, hypotension
	Vissa dihydropyridinderivat kan i sällsynta fall orsaka prekordial smärta eller <i>angina pectoris</i> . I mycket sällsynta fall kan patienter med redan existerande <i>angina pectoris</i> drabbas av tätare, svårare eller mer långvariga attacker.	
Blodkärl	Mindre vanliga	Rodnad
Magtarmkanalen	Sällsynta	Dyspepsi, diarré, smärta i buken, kräkningar
	Mycket sällsynta	Gingival hypertrofi
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Sällsynta	Myalgi
Njurar och urinvägar	Sällsynta	Polyuri
	Mycket sällsynta	Pollakisuri
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sällsynta	Asteni, trötthet
Undersökningar	Mycket sällsynta	Reversibel ökning av leverenzymmer (transaminaser) i serum

Lerkanidipin tycks inte påverka blodsocker- eller serumlipidnivåerna.

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 marknadsintroduktion har tre fall av överdoseringar rapporterats (150 mg, 280 mg respektive 800 mg lerkanidipin, intaget i försök att begå självmord).

Dosnivå	Symtom	Behandling	Resultat
---------	--------	------------	----------

150 mg + obestämd mängd alkohol	Sömnighet	Magsköljning Aktivt kol	Återhämtad
280 mg + 5,6 mg moxonidin	Kardiogen chock Svår myokardiell ischemi Måttlig njursvikt	Katekolaminer i hög dos Furosemid Digitalis Plasmavolympökare (parenteralt).	Återhämtad
800 mg	Kräkning Hypotoni	Aktivt kol Laxermedel Dopamin i.v.	Återhämtad

Man kan förvänta sig att lerkanidipin, i likhet med andra dihydropyridinderivat, vid överdosering orsakar perifer vasodilatation med markant hypotoni och reflex takyardi. Vid svår hypotoni, bradykardi och medvetslöshet kan cirkulatoriskt stöd vara till hjälp. Vid bradykardi kan man t.ex. ge atropin intravenöst.

Med hänsyn till lerkanidipins långvariga farmakologiska effekt är det viktigt att patientens kardiovaskulära status kontrolleras under minst 24 timmar efter överdosering. Det är inte känt om läkemedlet kan elimineras vid dialys. Eftersom läkemedlet är i hög grad lipofilt är det högst sannolikt att plasmanivåerna inte ger någon ledning beträffande riskperiodens längd, och dialys är kanske inte effektivt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Eftersom den vasodilatation 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.

Utöver de kliniska studier som utförts som stöd för de kliniska indikationerna, utfördes även en liten okontrollerad, men dock randomiserad studie hos patienter med svår hypertoni (medelvärde \pm S.D. för diastoliskt blodtryck $114,5 \pm 3,7$ mm Hg). I denna studie 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 $172,6 \pm 5,6$ mm Hg till $140,2 \pm 8,7$ mm Hg.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

De två enantiomererna i lerkanidipin uppvisar en liknande plasmanivåprofil: tiden till maximal plasmakoncentration är densamma, maximal plasmakoncentration och arean under kurvan är i genomsnitt 1,2 gånger högre för (S)-enantiomeren och halveringstiden för de två enantiomererna 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 administreras till friska frivilliga på fastande mage.

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 för plasmakoncentration mot tid i förhållandena 1:4:18 vilket antyder en ökande mättnad av första passage-metabolismen. Biotillgängligheten ökar därför när dosen höjs.

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 plasmaproteinnivåerna är lägre hos patienter med gravt nedsatt njur- eller leverfunktion kan läkemedlets fria fraktion ökas hos dessa patientgrupper.

Metabolism

Lerkanidipin metaboliseras i stor utsträckning av CYP3A4. Moderssubstanten 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 CYP3A4 och CYP2D6 vid koncentrationer om 160 respektive 40 gånger högre än de som maximalt uppnåddes i plasma efter en dos på 20 mg.

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

Elimination

Eliminationen sker huvudsakligen genom biotransformation. Den beräknade terminala genomsnittliga halveringstiden är 8 - 10 timmar, och den terapeutiska effekten varar i 24 timmar på grund av den höggradiga bindningen till lipidmembraner. Lerkanidipin ackumulerades inte vid upprepad tillförel.

Äldre och patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

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

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 gentoxiskt och det fanns inga tecken på karcinogena risker.

Fertilitet och generell reproduktionsförmåga hos råtta påverkades inte av en 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:

Magnesiumstearat

Povidon

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Filmdragering:

Lercanidipin Hydrochlorid Actavis 10 mg filmdragerade tabletter:

Makrogol

Polyvinylalkohol (delvis hydrolyserad)

Talk
Titandioxid (E 171)
Gul järnoxid (E 172)

Lercanidipin Hydrochlorid Actavis 20 mg filmdragerade tabletter:

Makrogol
Polyvinylalkohol (delvis hydrolyserad)
Talk
Titandioxid (E 171)
Gul järnoxid (E 172)
Röd järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister
3 år

Burk:
3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Al/PVC/PVDC-bliester: Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
HDPE-burkar: Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (Aluminium/PVC/PVDC).

Lercanidipin Hydrochlorid Actavis 10 mg: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 filmdragerade tabletter

Lercanidipin Hydrochlorid Actavis 20 mg: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 filmdragerade tabletter

Tablettburk (HDPE), med ett förseglat LDPE-lock.

Lercanidipin Hydrochlorid Actavis 10 mg: 100 filmdragerade tabletter

Lercanidipin Hydrochlorid Actavis 20 mg: 100 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Ísland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 24715

20 mg: 24716

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 6.8.2009

Datum för den senaste förnyelsen: 24.9.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.7.2020