

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lercanidipine Hydrochloride Accord 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Lercanidipine Hydrochloride Accord 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg lercanidipiinihydrokloridia, joka vastaa 9,4 mg:aa lercanidipiiniä.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg lercanidipiinihydrokloridia, joka vastaa 18,8 mg:aa lercanidipiiniä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

10 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää laktoosimonohydraattia 39 mg.

20 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää laktoosimonohydraattia 78 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

10 mg

Keltaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia päällystettyjä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä "LT1" ja jakoura toisella puolella merkintä. Tabletin halkaisija on noin 6,5 mm.

20 mg

Vaaleanpunaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia päällystettyjä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä "LT2" ja jakoura toisella puolella merkintä. Tabletin halkaisija on noin 8,5 mm.

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

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Lercanidipine Hydrochloride Accord on tarkoitettu aikuisten lievän tai keskivaikean verenpainetaudin hoitoon

### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelava annostus on 10 mg suun kautta kerran päivässä vähintään 15 minuuttia ennen ateriaa. Annos voidaan suurentaa 20 mg:aan potilaan yksilöllisen vasteen mukaan.

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

Jos potilaan tilaa ei pystytä hallitsemaan riittävästi yhdellä verenpainelääkkeellä, saattaa Lercanidipine Hydrochloride Accord -tablettien 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.

#### *Iäkkäät potilaat:*

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

#### *Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat:*

Erityistä varovaisuutta on noudatettava munuaisten tai maksan lievää tai keskivaikeaa vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoa aloitettaessa. Vaikka nämä potilasryhmät sietäisivätkin suositeltua normaaliannostusta, on annoksen suurentamiseen 20 mg:aan päivässä suhtauduttava varovasti. Verenpainetta alentava vaikutus voi olla tavallista suurempi potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, joten tarvetta annoksen säätämiseen on siksi harkittava.

Lercanidipine Hydrochloride Accord -tabletit ovat vasta-aiheisia potilaille, joilla on vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 30 ml/min), mukaan lukien dialyysihoitoa saavat potilaat (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### *Pediatriset potilaat:*

Lercanidipine Hydrochloride Accord -valmisteen tehoa ja turvallisuutta alle 18-vuotiaiden lasten lääkityksessä ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

##### *Ennen valmisteen käyttöä huomioon otettavat varotoimet:*

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Vasemman kammion ulosvirtauseste
- Hoitamaton kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
- Epästabiili angina pectoris tai äskettäinen sydäninfarkti (kuukauden sisällä)
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 30 ml/min), mukaan lukien dialyysihoitoa saavat potilaat
- Seuraavien valmisteiden samanaikainen käyttö:
  - voimakkaat CYP 3A4 -entsyymien inhibiittorit (ks. kohta 4.5)
  - siklosporiini (ks. kohta 4.5)
  - greippi tai greippimehu (ks. kohta 4.5)

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Sairas sinus -oireyhtymä

Lercanidipiiniä pitää antaa varoen sairastaville potilaille, joilla ei ole tahdistinta.

#### Vasemman kammion toimintahäiriö

Vaikka hemodynaamiikkaa koskevissa kontrolloiduissa tutkimuksissa ei todettu kammio toiminnan 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 saattaa vahvistua jos potilas sairastaa keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa, jonka vuoksi annoksen muuttamista pitäisi harkita.

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

#### Peritoneaalidialyysi

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 peritoneaalineestettä voidaan erehtyä pitämään merkinä tarttuvasta vatsakalvontulehduksesta, joka tällöin tarpeettomasti johtaisi sairaalahoitoon ja empiiriseen antibioottihoitoon.

#### CYP 3A4 -entsyymin induktorit

CYP 3A4 -entsyymin induktorit, kuten antikongulsantit (esim. fenytoiini, karbamatsepiini) ja rifampisiini, saattavat pienentää plasman 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).

#### Laktoosi

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

#### Apuaine:

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällystetty 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**

##### CYP 3A4 -entsyymin estäjät

Lerkaniidipiinin tiedetään metaboloituvan CYP 3A4 -entsyymin välityksellä. Tämän vuoksi CYP 3A4 -entsyymin estäjien samanaikainen käyttö saattaa vaikuttaa lerkaniidipiinin metaboliaan ja eliminaatioon. Yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa käytettiin voimakasta CYP3A4-entsyymin estäjää ketokonatsolia, lerkaniidipiinipitoisuus plasmassa suureni huomattavasti (S-lerkaniidipiinin pitoisuuspintaalan (AUC) 15-kertainen suureneminen ja C<sub>max</sub>-arvon 8-kertainen suureneminen).

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 3 tuntia lerkanidipiinin annon jälkeen, plasman lerkanidipiinipitoisuus ei muuttunut, mutta siklosporiinin AUC suureni 27 %. Kun lerkanidipiiniä ja siklosporiinia annettiin samanaikaisesti, lerkanidipiinin pitoisuus suureni kuitenkin kolminkertaiseksi ja siklosporiinin AUC suureni 21 %.

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

#### Greippi ja greippimehu

Kuten muidenkin dihydropyridiinien, myös lerkanidipiinin metabolia on erityisen herkkä greipin ja greippimehun estävälle vaikutukselle, mikä lisää lerkanidipiinin systeemistä hyötyosuutta ja voimistaa verenpainetta alentava vaikutus saattaa heikentyä. Verenpainetta pitäisikin seurata tavallista tiheämmin yhteiskäytön aikana (ks. kohta 4.3).

### ***Samanaikaista käyttöä ei suositella***

#### CYP 3A4 -entsyymin induktorit

Lerkanidipiinin ja CYP 3A4 -entsyymin induktorien, kuten antikonvulsanttien (esim. fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsopiini) ja rifampisiinin, yhteiskäyttöön pitäisi suhtautua varovaisesti, koska verenpainetta alentava vaikutus saattaa heikentyä. Verenpainetta pitäisikin seurata tavallista tiheämmin yhteiskäytön aikana (ks. kohta 4.4).

#### Alkoholi

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

### ***Varotoimet mukaan lukien annoksen muuttaminen***

#### CYP 3A4 -entsyymin substraatit

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

#### Midatsolaami

Kun vapaaehtoisille, iäkkäille potilaille annettiin lerkanidipiiniä (20 mg) yhdessä midatsolaamin kanssa suun kautta, lerkanidipiinin imeytyminen lisääntyi (noin 40 %) ja imeytymisnopeus hidastui (huippupitoisuuden saavuttaminen hidastui 1,75 tunnista 3 tuntiin).

Midatsolaamin pitoisuudet eivät muuttuneet.

#### Metoprololi

Kun lerkanidipiiniä annettiin yhdessä metoprololin kanssa, joka on pääasiassa maksassa eliminoitua beetasalpaaja, metoprololin biologinen hyötyosuus pysyi muuttumattomana, mutta lerkanidipiinin hyötyosuus pieneni 50 %. Tällainen vaikutus saattaa johtua beetasalpaajien aiheuttamasta maksan verenkierron vähenemisestä, ja näin saattaa siitä syystä tapahtua myös, kun lerkanidipiiniä käytetään muiden saman ryhmän lääkkeiden kanssa. Lerkanidipiiniä voidaan siis antaa turvallisesti yhdessä beetasalpaajien kanssa, mutta annoksen muuttaminen saattaa olla aiheellista.

#### Digoksiini

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

## ***Samanaikainen käyttö muiden lääkkeiden kanssa***

### Fluoksetiini

Lerkanidipiinin farmakokinetiikan ei havaittu muuttuvan kliinisesti merkittävässä määrin fluoksetiinilla (CYP 2D6- ja CYP 3A4 -entsyymien estäjä) tehdyssä interaktiotutkimuksessa, johon osallistui 65-vuotiaita ( $\pm 7$ ) vapaaehtoisia.

### Simetidiini

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

### Simvastatiini

Kun 20 mg:n lerkanidipiiniannoksia annettiin toistuvasti samaan aikaan 40 mg:n simvastatiiniannosten kanssa, havaittiin, että lerkanidipiinin AUC ei muuttunut merkittävästi, mutta simvastatiinin AUC lisääntyi 56 % ja sen aktiivisen metaboliitin,  $\beta$ -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

Lerkanidipiiniä koskevia kliinisiä tietoja ei ole käytettävissä. Siittiöiden päässä esiintyviä palautuvia biokemiallisia muutoksia, jotka voivat vaikeuttaa hedelmöitymistä, on raportoitu muutamilla kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla. Jos koeputkihedelmöitys toistuvasti epäonnistuu eikä asialle löydetä muuta selitystä, pitää harkita kalsiumkanavan salpaajia mahdollisena syynä.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Lerkanidipiinillä on vähäinen vaikutus 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**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lerkanidipiinin turvallisuutta (käytettäessä 10-20 mg:n annoksia) on arvioitu kaksoissokkoutetuissa, lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (1 200 potilasta sai lerkanidipiiniä ja 603 potilasta lumelääkettä) sekä vaikuttavan aineen suhteen kontrolloiduissa että kontrolloimattomissa pitkäkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui kaikkiaan 3 676 lerkanidipiiniä saanutta verenpainepotilasta.

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

### Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa kliinisissä tutkimuksissa raportoidut ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä käytössä maailmanlaajuisesti havaitut haittavaikutukset, joilla on perusteltu suysuhde 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 arviointiin). Haittavaikutukset esitetään kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>MedDRAn elinluokitusjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys	
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus	Uneliaisuus Pyörtyminen	
Sydän	Takardia Sydämentykytys		<i>Angina pectoris</i>	
Verisuonisto	Punoitus	Hypotensio		
Ruuansulatuselimistö		Dyspepsia Pahoinvointi Ylävatsakipu	Oksentelu Ripuli	Ienhypertrofia <sup>1</sup> Peritoneaalinesteen sameus <sup>1</sup>
Maksa ja sappi				Seerumin transaminaasiarvojen suureneminen <sup>1</sup>
Iho ja ihonalainen kudος		Ihottuma Kutina	Urtikaria	Angioedeema <sup>1</sup>
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu		
Munuaiset ja virtsatiet		Polyuria	Tiheä virtsaamistarve	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Ääreisturvotus	Voimattomuus, väsymys	Rintakipu	

<sup>1</sup> 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 dihydropyridiinit saattavat aiheuttaa harvoin prekordiaalista kipua tai angina pectorista. Angina pectorista sairastaville potilaille saattaa erittäin harvinaisissa tapauksissa tulla kohtauksia useammin, kohtaukset saattavat kestää kauemmin tai olla aiempaa vaikeampia. Yksittäisille potilaille voi tulla sydäninfarkti.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www.sivusto: www.fimea.fi  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

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

### Oireet

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

### Hoito

Kliinisesti merkittävä hypotensio vaatii aktiivista kardiovaskulaarista tukea, kuten sydäntoiminnan ja hengityksen tiheää 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: pääasiassa verisuonistoon vaikuttavat selektiiviset kalsiumkanavan salpaajat, dihydropyridiiniyhdistykset  
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 Lercanidipine Hydrochloride Accordin aikaansaama vasodilaatio tapahtuu hitaasti, akuuttia

hypotensiota ja reflektorista takykardiaa on todettu harvoin verenpainepotilailla.

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

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Kerran vuorokaudessa otettavan 10-20 mg:n lerkaniidipiiniannoksen kliinistä tehoa ja turvallisuutta on arvioitu kaksoissokkoutetuissa, lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (joissa 1 200 potilasta sai lerkaniidipiiniä ja 603 potilasta lumelääkettä) ja aktiivikontrolloiduissa sekä ilman vertailuvalmistettä toteutetuissa pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa yhteensä 3 676 verenpainepotilaalla.

Useimmat kliiniset tutkimukset on suoritettu lievää tai keskivaikeaa verenpainetautiä sairastavilla potilailla (mukaan lukien iäkkäitä potilaita ja diabeetikkoja), jotka saivat lerkaniidipiiniä 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 lerkaniidipiiniä annettiin 20 mg/vrk, ja 56 %:lla 25 potilaasta, kun lerkaniidipiiniä annettiin 10 mg kahdesti päivässä. Lumekontrolloidussa, satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa tutkittiin potilaita, joilla pelkästään systolinen verenpaine oli koholla. Lerkaniidipiini 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 lerkaniidipiiniannos 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. Lerkaniidipiinin kahden enantiomeerin pitoisuus plasmassa on samanlainen: huippupitoisuus plasmassa saavutetaan samassa ajassa, (S)-enantiomeerin huippupitoisuus ja AUC ovat keskimäärin 1,2-kertaiset ja kahden enantiomeerin eliminaation puoliintumisaajat ovat olennaisesti samat. Enantiomeerien interkonversiota in vivo ei havaita. Suuren alkureitin metabolian vuoksi ruokailun jälkeen suun kautta annetun lerkaniidipiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 10 %, mutta se pienenee kolmannekseen, kun lerkaniidipiiniä annetaan terveille vapaaehtoisille tyhjään vatsaan.

Suun kautta otetun lerkaniidipiinin hyötyosuus suurenee nelinkertaiseksi kun lerkaniidipiiniä annetaan korkeintaan 2 tuntia runsaasti rasvaa sisältävän aterian jälkeen. Tämän vuoksi Lercanidipine Hydrochloride -tabletit pitäisi ottaa ennen ruokailua.

#### Jakautuminen

Jakautuminen plasmasta kudoksiin ja elimiin on nopeaa ja laajamittaista.

Lerkaniidipiini 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

Lerkaniidipine Hydrochloride Accord metaboloituu suureksi osaksi CYP 3A4:n vaikutuksesta; lähtöainetta ei ole todettu virtsassa eikä ulosteessa. Pääasiassa se muuntuu vaikuttamattomiksi metaboliiteiksi, ja n. 50 % annoksesta erittyy virtsaan.

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



kun pitoisuudet ovat 40 kertaa niin suuret. Lisäksi ihmisille tehdyissä interaktiotutkimuksissa on osoitettu, että lerkaniidipiini ei muuta midatsolaamin eikä metoprololin pitoisuutta plasmassa. Midatsolaami on tyypillinen CYP3A4:n ja metoprololi CYP2D6:n substraatti. Tämän vuoksi Lercanidipine Hydrochloride Accord-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.

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Suun kautta annettu Lercanidipine Hydrochloride Accord saa plasmassa aikaan lerkaniidipiinipitoisuudet, 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.

#### Lisätietoa erityisryhmistä

Iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta, lerkaniidipiinin farmakokinetiikan on todettu olevan samanlainen kuin muilla potilailla. Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai hän on dialyysihoidossa, lääkeaineen pitoisuus on tavallista suurempi (noin 70 %). Keskivaikean tai vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä lerkaniidipiinin 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.

Lerkaniidipiini ei ollut genotoksinen eikä viitteitä karsinogeenisuudesta ilmennyt.

Lerkaniidipiini ei vaikuttanut rottien hedelmällisyyteen eikä niiden yleiseen lisääntymiskykyyn.

Teratogeenisiä vaikutuksia ei todettu rotilla eikä kaniineilla. Rotilla suuret lerkaniidipiiniannokset aiheuttivat kuitenkin alkioden menetystä sekä ennen niiden kiinnittymistä kohdun limakalvoon että kiinnittymisen jälkeen samoin kuin sikiönkehityksen hidastumista.

Kun suuria lerkaniidipiinihydrokloridiannoksia (12 mg/kg/vuorokausi) annettiin synnytyksen aikana, ne aiheuttivat dystokiaa. Lerkaniidipiinin tai sen metaboliittien jakautumista tiineillä eläimillä ja niiden erityistä äidinmaitoon ei ole tutkittu.

Metaboliitteja ei ole arvioitu erikseen toksisuustutkimuksissa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

## 6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Selluloosa, mikrokiteinen (PH 101)  
Laktoosimonohydraatti  
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)  
Povidoni  
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

*10 mg*  
Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu  
Makrogoli  
Talkki  
Titaandioksidi (E 171)  
Keltainen rautaoksidi (E 172)

*20 mg:*  
Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu  
Makrogoli  
Talkki  
Titaandioksidi (E 171)  
Keltainen rautaoksidi (E 172)  
Punainen rautaoksidi (E 172)

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

## 6.3 Kestoaika

2 vuotta.

## 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10 mg  
Valkoinen, läpinäkyvä PVC/PVDC-alumiini läpipainopakkaus, joka sisältää 10, 14, 28, 30, 50, 90, 100 tablettia.

20 mg  
Valkoinen, läpinäkyvä PVC/PVDC-alumiini läpipainopakkaus, joka sisältää 10, 28, 30, 50, 90, 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526KV Utrecht,  
Alankomaat

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

10 mg: 38327  
20 mg: 38328

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

08.09.2022

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lercanidipine Hydrochloride Accord 10 mg filmdragerade tabletter  
Lercanidipine Hydrochloride Accord 20 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg lercanidipinhydroklorid motsvarande 9,4 mg lercanidipin.  
Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg lercanidipinhydroklorid motsvarande 18,8 mg lercanidipin.

### Hjälpämne(n) med känd effekt

10 mg: En filmdragerad tablett innehåller 39 mg laktosmonohydrat.  
20 mg: En filmdragerad tablett innehåller 78 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

### 10 mg

Gula, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter präglade med "LT1" på den ena sidan och med en brytskåra på den andra sidan. Tablettens diameter är cirka 6,5 mm.

### 20 mg

Rosa, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter präglade med "LT2" på den ena sidan och med en brytskåra på den andra sidan. Tablettens diameter är cirka 8,5 mm.

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

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Lercanidipine Hydrochloride Accord är avsett för vuxna för behandling av lätt till måttlig essentiell hypertoni.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

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

Dostitrering ska ske gradvis eftersom det kan ta cirka 2 veckor innan maximal antihypertensiv effekt är tydlig.

Vissa patienter som inte kan kontrolleras adekvat med ett antihypertensivt medel kan ha nytta av tillägg av Lercanidipine Hydrochloride Accord till behandling med ett betareceptorblockerande medel (atenolol), ett diuretikum (hydroklorotiazid) eller en ACE-hämmare (kaptopril eller enalapril).

Eftersom dosresponskurvan är brant med en plåtå vid doser mellan 20 och 30 mg är det osannolikt att effekten ökar genom högre doser, samtidigt som riskerna för biverkningar ökar.

#### *Äldre*

Även om farmakokinetiska data och klinisk erfarenhet tyder på att den dagliga dosen inte behöver justeras, ska försiktighet iaktas när behandling av äldre patienter påbörjas.

#### *Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion*

Särskild försiktighet ska iaktas när behandling påbörjas hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion. Även om dessa undergrupper vanligtvis tolererar de doser som normalt rekommenderas, måste en dosökning till 20 mg dagligen ske försiktigt. Den antihypertensiva effekten kan vara förstärkt hos patienter med nedsatt leverfunktion och en justering av dosen ska således övervägas.

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

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för Lercanidipine Hydrochloride Accord för barn upp till 18 år har ännu inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

##### *Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet*

Behandling ska helst administreras på morgonen minst 15 minuter före frukost.

Detta läkemedel ska inte administreras tillsammans med grapefruktjuice (se avsnitt 4.3 och 4.5).

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Obstruktion i utflödet från vänster kammare.
- Obehandlad kongestiv hjärtsvikt.
- Instabil angina eller nyligen genomgången hjärtinfarkt (inom 1 månad).
- Gravt nedsatt leverfunktion.
- Gravt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min), inklusive patienter som genomgår dialys.
- Samtidig administrering 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**

#### Sjuk sinusknuta

Lercanidipin ska administreras med försiktighet till patienter med sjuk sinusknuta (utan en pacemaker).

#### Nedsatt vänsterkammarfunktion

Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med nedsatt vänsterkammarfunktion, även om kontrollerade hemodynamiska studier inte visade någon försämring av vänsterkammarfunktionen.

#### Ischemisk hjärtsjukdom

Vissa kortverkande dihydropyridiner kan vara förenade med ökad kardiovaskulär risk hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom. Även om lercanidipin är långtidsverkande, ska försiktighet iaktas vid behandling av dessa patienter. Vissa dihydropyridiner kan i sällsynta fall orsaka bröstsmärta eller angina pectoris. I mycket sällsynta fall kan patienter med befintlig angina pectoris drabbas av tätare, svårare eller mer långdragna attacker. Enstaka fall av hjärtinfarkt har rapporterats (se avsnitt 4.8).

#### Användning vid nedsatt njur- eller leverfunktion

Försiktighet ska iakttas när behandling påbörjas till patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Även om den vanligaste rekommenderade dosen, 10 mg dagligen, kan tolereras, ska en ökning till 20 mg dagligen ske med försiktighet. Den antihypertensiva effekten kan vara förhöjd hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och dosen kan därför behöva justeras.

Lerkanidipin är kontraindicerat för 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 utsättning av lerkanidipin. Det är viktigt att känna till denna association eftersom ett grumligt peritonealt utflöde kan misstas för infektiös peritonit, vilket i sin tur kan leda till onödig sjukhusvård och empirisk antibiotikabehandling.

#### CYP 3A4-inducerare

CYP 3A4-inducerare som antiepileptika (t.ex. fenytoin, karbamazepin) och rifampicin kan reducera plasmanivåerna av lerkanidipin och därmed kan effekten av lerkanidipin bli mindre än förväntad (se avsnitt 4.5).

#### Alkohol

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

#### Laktos

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

#### Hjälpämne:

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

#### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för lerkanidipin har inte påvisats hos barn.

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

#### **Kontraindikationer vid samtidig användning**

##### CYP3A4-hämmare

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

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

##### Ciklosporin

Ökade plasmanivåer av både lerkanidipin och ciklosporin har observerats efter samtidig administrering. En studie med unga, friska frivilliga har visat att när ciklosporin administrerades 3 timmar efter lerkanidipin ändrades inte plasmanivåerna av lerkanidipin, medan AUC för ciklosporin ökade med 27 %. Samtidig administrering av lerkanidipin och ciklosporin har dock orsakat en 3-faldig ökning av plasmanivåerna av lerkanidipin och en ökning på 21 % av AUC för ciklosporin.

Ciklosporin och lerkandipin ska inte administreras tillsammans (se avsnitt 4.3).

#### Grapefrukt eller grapefruktjuice

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

#### ***Samtidig användning rekommenderas inte***

##### CYP 3A4-inducerare

Samtidig administrering av lerkandipin och CYP3A4-inducerare såsom antiepileptika (t.ex. fenytoin, fenobarbital, karbamazepin) och rifampicin ska ske försiktigt eftersom den antihypertensiva effekten kan vara nedsatt. Blodtrycket ska därför övervakas oftare än normalt (se avsnitt 4.4).

##### Alkohol

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

#### ***Försiktighet inklusive dosjustering***

##### CYP3A4-substrat

Försiktighet ska iakttas när lerkandipin administreras tillsammans med andra substrat till CYP3A4, såsom terfenadin, astemizol, samt antiarytmika av klass III såsom amiodaron, kinidin och sotalol.

##### Midazolam

När en dos på 20 mg gavs tillsammans med midazolam peroralt till äldre frivilliga ökade absorptionen av lerkandipin (med cirka 40 %) och absorptions hastigheten minskade ( $t_{max}$  fördröjdes från 1,75 till 3 timmar).

Midazolamkoncentrationerna ändrades inte.

##### Metoprolol

När lerkandipin administrerades tillsammans med metoprolol, en betablockerare som huvudsakligen elimineras via levern, ändrades inte biotillgängligheten för metoprolol medan den för lerkandipin minskade med 50 %. Denna effekt kan bero på att betablockerare ger nedsatt blodflöde i levern och kan därför uppstå med andra läkemedel i samma klass. Följaktligen kan lerkandipin administreras säkert tillsammans med betareceptorblockerande läkemedel, men dosjustering kan krävas.

##### Digoxin

Det fanns inga tecken på farmakokinetisk interaktion vid samtidig administrering av 20 mg lerkandipin till patienter som under lång tid behandlats med betametyldigoxin. Däremot observerades en genomsnittlig ökning med 33 % av  $C_{max}$  för digoxin medan AUC och njureliminering inte ändrades signifikant. Patienter som samtidigt behandlas med digoxin ska noggrant kontrolleras kliniskt med avseende på tecken på digoxintoxicitet.

#### ***Samtidig användning med andra läkemedel***

##### Fluoxetin

En interaktionsstudie med fluoxetin (en hämmare av CYP2D6 och CYP3A4) utförd på frivilliga i åldern  $65 \pm 7$  år visade ingen klinisk relevant förändring av farmakokinetiken för lerkandipin.

##### Cimetidin

Samtidig administrering av 800 mg cimetidin dagligen orsakar inga signifikanta förändringar av lerkandipinnivåerna i plasma men försiktighet ska iakttas vid högre doser eftersom biotillgängligheten och den hypotensiva effekten av lerkandipin kan vara förhöjd.

##### Simvastatin

När en dos på 20 mg lerkandipin administrerades upprepade gånger tillsammans med 40 mg

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

#### Diuretika och ACE-hämmare

Lerkanidipin har på ett säkert sätt administrerats med diuretika och ACE-hämmare.

#### Andra läkemedel som påverkar blodtrycket

Liksom för alla antihypertensiva medel kan en ökad hypotensiv effekt observeras när lerkanidipin administreras med andra läkemedel som påverkar blodtrycket, såsom alfablockerare för behandling av urinproblem, tricykliska antidepressiva läkemedel och neuroleptika. Vid samtidig behandling med kortikosteroider kan istället en minskning av den hypotensiva effekten observeras.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns inga data från användning av lerkanidipin 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 till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

#### Amning

Det är okänt om lerkanidipin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Lerkanidipin ska inte användas under amning.

#### Fertilitet

Det finns inga kliniska data för lerkanidipin. Reversibla biokemiska förändringar som kan försämra befruktningen har noterats i huvudet på spermier hos vissa patienter som har behandlats med kanalblockerare. Om upprepade försök till in vitro-fertilisering misslyckas och ingen annan förklaring kan hittas, bör möjligheten övervägas att kalciumkanalblockerare är orsaken.

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

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

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

De vanligast rapporterade biverkningarna i kliniska prövningar och erfarenheter efter godkännandet för försäljning är perifert ödem, huvudvärk, rodnad, takykardi och palpitationer.

#### Tabell över biverkningar

I tabellen nedan listas biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar och vid erfarenheter efter godkännandet för försäljning från hela världen, där det finns ett rimligt orsakssamband. Biverkningarna presenteras efter MedDRA organsystemklass och frekvens: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras de observerade biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.



MedDRA organsystemklass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Överkänslighet	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel	Somnolens Synkopé	
Hjärtat	Takykardi Palpitationer		Angina pectoris	
Blodkärl	Hudrodnad	Hypotoni		
Magtarmkanalen		Dyspepsi Illamående Smärta i övre delen av buken	Kräkningar Diarré	Gingival hypertrofi <sup>1</sup> Grunligt peritonealutflöde <sup>1</sup>
Lever och gallvägar				Förhöjd serumtransaminasnivå <sup>1</sup>
Hud och subkutan vävnad		Utslag Klåda	Urtikaria	Angioödem <sup>1</sup>
Muskuloskeletal systemet och bindväv		Myalgi		
Njurar och urinvägar		Polyuri	Pollakiuri	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Perifert ödem	Asteni Trötthet	Bröstmärta	

<sup>1</sup> Biverkningar från spontanrapportering vid erfarenhet efter godkännandet för försäljning

#### 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 långvariga kliniska prövningar.

Lerkanidipin tycks inte påverka blodsocker- eller serumlipidnivåer negativt.

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Vid erfarenhet efter godkännandet för försäljning av lerkanidipin har några fall av överdosering rapporterats som varierar från 30-40 mg upp till 800 mg lerkanidipin, inklusive rapporter om självmordsförsök.

#### Symtom

I likhet med andra dihydropyridiner kan överdosering av lerkanidipin resultera i kraftig vasodilation med markant hypotoni och reflex-takykardi. 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 palpitationer.

### Behandling

Kliniskt signifikant hypotoni kräver aktivt cirkulatoriskt stöd, inklusive frekvent övervakning 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 läkemedlet har en hög proteinbindning är dialys sannolikt inte effektiv. Patienter för vilka en måttlig till svår förgiftning väntas ska observeras på sjukhus.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Kalciumantagonister med övervägande kärlektiv effekt – dihydropyridinderivat  
ATC-kod: C08CA13

#### Verkningsmekanism

Lerkanidipin är en kalciumantagonist som tillhör gruppen dihydropyridin och som hämmar det transmembrana inflödet av kalcium till hjärtmuskler och glatt muskulatur. Dess antihypertensiva mekanism 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 effekt på grund av sin höga membranaffinitet och på grund av hög kärlektivitet har läkemedlet inga negativa inotropa effekter. Eftersom den vasodilatation som Lercanidipine Hydrochloride Accord framkallar sätter in gradvis, har akut hypotoni med reflex takyardi sällan observerats hos hypertensiva patienter.

Den antihypertensiva effekten av lerkanidipin beror huvudsakligen på dess (S)-enantiomer i likhet med andra asymmetriska 1,4-dihydropyridiner.

#### Klinisk effekt och säkerhet

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

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

I tillägg till de kliniska prövningar som utförts för att stödja de terapeutiska indikationerna visade en ytterligare liten, okontrollerad randomiserad studie av patienter med svår hypertoni (medelvärde + SD för diastoliskt blodtryck på 114,5 + 3,7 mmHg) att blodtrycket normaliserades hos 40 % av de 25 patienter som fick dosen 20 mg en gång dagligen och hos 56 % av 25 patienter som erhöll 10 mg två gånger dagligen. I en dubbelblind, randomiserad, kontrollerad studie mot placebo av patienter med enbart systolisk hypertoni sänkte lerkanidipin det systoliska blodtrycket från 172,6 + 5,6 mmHg till 140,2 + 8,7 mmHg.

Ingen klinisk prövning har utförts hos den pediatrika populationen.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption

Lerkanidipin absorberas helt efter peroral administrering av 10-20 mg och maximala

plasmakoncentrationer, 3,30 ng/ml + 2,09 SD respektive 7,66 ng/ml + 5,90 SD uppnås cirka 1,5-3 timmar efter tillförel. De två enantiomererna i lerkanidipin uppvisar en liknande plasmanivåprofil: tiden till maximal plasmakoncentration är densamma, den maximala plasmakoncentrationen och AUC är i genomsnitt 1,2 gånger högre för (S)-enantiomeren och elimineringshalveringstiden 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 av lerkanidipin administrerat peroralt till patienter vid samtidigt födointag cirka 10 %, men den minskar till 1/3 vid administrering till friska frivilliga på fastande mage.

Lerkanidipins perorala tillgänglighet ökar 4-faldigt när lerkanidipin tas upp till 2 timmar efter en måltid med hög fetthalt. Lercanidipine Hydrochloride Accord ska således tas före måltider.

#### Distribution

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

Lerkanidipins bindningsgrad till serumproteiner är över 98 %. Eftersom plasmaproteinnivåer är lägre hos patienter med gravt nedsatt njur- eller leverfunktion kan läkemedlets fria fraktion vara förhöjd.

#### Metabolism

Lercanidipine Hydrochloride Accord metaboliseras i hög grad av CYP3A4. Ingen moderssubstans återfinns i urin eller feces. Medlet omvandlas huvudsakligen till inaktiva metaboliter och cirka 50 % av dosen utsöndras i urin.

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

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

#### Eliminering

Eliminering sker huvudsakligen via metabolism. Den genomsnittliga terminala 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 administrering.

#### Linjäritet/icke-linjäritet

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

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

#### Ytterligare information om särskilda populationer

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

Farmakologiska säkerhetsstudier på djur har inte påvisat några effekter på det autonoma nervsystemet, det centrala nervsystemet eller på gastrointestinal funktion vid antihypertensiva doser.

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

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

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

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

Lerkanidipinhydroklorid, vid administrering av hög dos (12 mg/kg/dag) under nedkomst, framkallade dystoci. Inga studier har gjorts av distributionen av lerkanidipin och/eller dess metaboliter hos dräktiga djur och utsöndringen av dessa i bröstmjolk.

Metaboliter har inte utvärderats separat i toxikologiska studier.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa (PH 101)  
Laktosmonohydrat  
Natriumstärkelseglykolat (typ A)  
Povidon  
Magnesiumstearat

Filmdragering:

*10 mg*

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

*20 mg:*

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

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

10 mg

Vit opak PVC/PVDC-Alu-blistert innehållande 10, 14, 28, 30, 50, 90, 100 tabletter.

20 mg

Vit opak PVC/PVDC-Alu-blistert innehållande 10, 28, 30, 50, 90, 100 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**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Nederländerna

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

10 mg: 38327

20 mg: 38328

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

Datum för det första godkännandet:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

08.09.2022