

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 lercanidipiiniä.

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

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

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 kulua noin kaksi viikkoa.

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

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

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

Eryistä 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.

Lerkanidipiini on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 30 ml/min), mukaan lukien dialyysihoitoa saavat potilaat (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Antotapa

Tabletit tulee ottaa suun kautta veden kera vähintään 15 minuuttia ennen ateriaa, mieluiten aamiaista.

Valmistetta ei saa käyttää yhdessä greipin tai greippimehun kanssa (ks. kohdat 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
- epästabili *angina pectoris*
- sydäninfarkti kuukauden sisällä
- vaikea maksan vajaatoiminta

- vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 30 ml/min), mukaan lukien dialyysihoitoa saavat potilaat
- seuraavien valmisteiden samanaikainen käyttö:
 - voimakkaat CYP3A4 -entsyymien inhibiittorit (ks. kohta 4.5)
 - siklosporiini (ks. kohta 4.5)
 - greippi tai greippimehu (ks. kohta 4.5)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sairas sinus -oireyhtymä

Erityistä varovaisuutta on noudatettava annettaessa lerkanidipiiniä sairassinusoireyhtymää sairastaville potilaille (ellei tahdistinta ole).

Vasemman kammion toimintahäiriö

Vaikka hemodynaamiikkaa koskevissa kontrolloiduissa tutkimuksissa ei todettu kammiotoiminnan huonontumista, on kuitenkin syytä noudattaa varovaisuutta annettaessa valmistetta potilaille, joilla on vasemman kammion toimintahäiriö.

Iskeeminen sydänsairaus

On esitetty, että eräät lyhytvaikutteiset dihydropyridiinit saattavat suurentaa iskeemistä sydänsairautta sairastavien potilaiden kardiovaskulaarista riskiä. Vaikka lerkanidipiini onkin pitkävaikutteinen, näiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Jotkut dihydropyridiinit saattavat harvoille potilaille aiheuttaa prekordiaalista kipua tai angina pectorista. Angina pectorista sairastavien potilaiden kohtaukset saattavat erittäin harvinaisissa tapauksissa tihentyä, kestää kauemmin tai olla aiempaa vaikeampia. Yksittäisille potilaille voi tulla sydäninfarkti (ks. kohta 4.8).

Annostus munuaisten tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä

Erityistä varovaisuutta on noudatettava munuaisten lievää tai keskivaikeaa vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoa aloitettaessa. Vaikka potilaat sietäisivätkin suositeltua 10 mg:n vuorokausiannostusta, on annoksen suurentamiseen 20 mg:aan päivässä suhtauduttava varovasti.

Verenpainetta alentava vaikutus saattaa vahvistua, jos potilas sairastaa keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa, jonka vuoksi annoksen muuttamista tulisi harkita.

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

Peritoneaalidialyysi

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

CYP 3A4 -entsyymin induktorit

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

Alkoholi

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

Pediatriset potilaat

Lerkanidipiinin tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu alle 18-vuotiaiden lasten lääkityksessä.

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

Samanaikaisen käytön vasta-aiheet

CYP 3A4 -entsyymin estäjät

Lerkanidipiinin tiedetään metaboloituvan CYP 3A4 -entsyymin välityksellä. Tämän vuoksi CYP 3A4 -entsyymin estäjien samanaikainen käyttö saattaa vaikuttaa lerkanidipiinin metaboliaan ja eliminaatioon.

Yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa käytettiin voimakasta CYP 3A4 -entsyymin estäjää ketokonatsolia, plasman lerkanidipiinipitoisuus lisääntyi merkittävästi (S-lerkanidipiinin pitoisuuspinta-alan (AUC) 15-kertainen lisäys ja C_{max} -arvon 8-kertainen suureneminen). Lerkanidipiinin ja CYP 3A4 -entsyymin estäjien (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri, erytromysiini, troleandomysiini, klaritromysiini) samanaikaista käyttöä tulisi 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 tulisi käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3).

Greippi ja greippimehu

Kuten muidenkin dihydropyridiinin, myös lerkanidipiinin metabolia on erityisen herkkä greipin tai greippimehun estävälle vaikutukselle, mikä lisää lerkanidipiinin systeemistä hyötyosuutta ja voimistaa verenpaineen laskua. Lerkanidipiiniä ei tulisi käyttää samanaikaisesti greipin tai greippimehun kanssa (ks. kohta 4.3).

Samanaikaista käyttöä ei suositella

CYP 3A4 -entsyymien induktorit

Lerkanidipiinin ja CYP 3A4 -entsyymien induktorien, kuten antikongulsanttien (esim. fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsipiini) ja rifampisiinin, yhteiskäyttöön tulisi suhtautua varovaisesti, koska verenpainetta alentava vaikutus saattaa heikentyä. Verenpainetta tulisikin seurata tavallista tiheämmin yhteiskäytön aikana (ks. kohta 4.4).

Alkoholi

Alkoholia tulee välttää, sillä se voi lisätä vasodilatoristen verenpainelääkkeiden vaikutusta (ks. kohta 4.4).

Varotoimet mukaan lukien annoksen muuttaminen

CYP 3A4 -entsyymien substraattit

Varovaisuutta on noudatettava, kun lerkanidipiiniä määrätään yhdessä muiden CYP 3A4 -entsyymien 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) antaminen jatkuvaa beetametyyliidigoksiinihoitoa 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 digoksiinin mahdollisten toksisuusoireiden 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 (± 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 lerkaniidipiiniannoksia annettiin toistuvasti samaan aikaan 40 mg:n simvastatiiniannosten kanssa, havaittiin, että lerkaniidipiinin 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 lerkaniidipiini otetaan suositusten mukaisesti aamulla ja simvastatiini illalla.

Diureetit ja ACE:n estäjät

Lerkaniidipiinin 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 lerkaniidipiiniä 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 lerkaniidipiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu teratogeenisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Koska muiden dihydropyridiiniyhdisteiden on todettu olevan teratogeenisiä eläimille, lerkaniidipiiniä ei tule käyttää raskausaikana eikä antaa naisille, joilla on mahdollisuus tulla raskaaksi, ellei samanaikaisesti käytetä tehokasta raskaudenehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö lerkaniidipiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Lerkaniidipiiniä ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Lerkaniidipiiniä 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

Lercanidipin Hydrochlorid Actavis -valmisteella 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

Lerkaniidipiinin turvallisuutta (käytettäessä 10–20 mg:n annoksia kerran päivässä) on arvioitu kaksoissokkoutetuissa, lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (1 200 potilasta sai lerkaniidipiiniä ja 603 potilasta lumelääkettä) sekä vaikuttavan aineen suhteen kontrolloiduissa

että kontrolloimattomissa pitkäkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui kaikkiaan 3676 lerkanidipiiniä saanutta verenpainepotilasta.

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

Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa kliinisissä tutkimuksissa raportoidut ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä käytössä maailmanlaajuisesti havaitut haittavaikutukset, joilla on perusteltu syyssuhde lerkanidipiinin käytön kanssa, on lueteltu MedDRA-elinluokitusjärjestelmän ja seuraavien esiintymistiheysluokkien mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset esitetään kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

¹Myyntiluvan 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista:

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 dihydropyridiinien yliannostus, 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, dihydropyridiini johdokset. ATC-koodi: C08CA13

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vaikka lerkanidipiinin farmakokineettinen puoliintumisaika plasmassa on lyhyt, sen verenpainetta alentava vaikutus kestää pitkään. Tämä johtuu siitä, että lerkanidipiinin jakautumiskerroin solukalvoille on suuri. Sillä ei myöskään suuren verisuoniselektiivisyytensä vuoksi ole negatiivista inotrooppista vaikutusta.

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

Useimmat kliiniset tutkimukset on suoritettu lievää tai keskivaikeaa verenpainetauti sairastavilla potilailla (mukaan lukien iäkkäitä potilaita ja diabeetikkoja), jotka saivat lerkanidipiiniä joko yksinään tai yhdessä ACE:n estäjien, diureettien tai beetasalpaajien kanssa.

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

Pediatriset potilaat

Pediatrisille potilaille ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia.

5.2 Farmakokineetiikka

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 puoliintumisajat 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 lerkaniidipiini tulisi 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

Lerkaniidipiini metaboloituu suureksi osaksi CYP3A4:n vaikutuksesta; lähtöainetta ei ole todettu virtsassa eikä ulosteessa. Lerkaniidipiini muuntuu pääasiassa 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 lerkaniidipiinin 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 lipidikalkvoihin. Jatkuvasti käytetyn valmisteiden ei ole todettu kertyvän elimistöön.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Suun kautta annettu lerkaniidipiini 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.

Iäkkäät tai munuaisten tai maksan vajaatoiminnasta kärsivät potilaat

Iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikkea 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 %). Keskivaikkeen tai vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä lerkaniidipiinin systeeminen hyötyosuus on todennäköisesti tavallista suurempi, koska lääke yleensä metaboloituu laajamittaisesti maksassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

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

Pitkäaikaistutkimuksissa rotilla ja koirilla todetut relevantit vaikutukset liittyivät suoraan tai epäsuorasti suurten kalsiuminjektioannosten 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 alkuiden 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 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 pakkaus koot

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.
Dalshraun 1
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

25.9.2023

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 hjälpämnen, 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

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 lerkamidipinbehandlingen med ett betareceptorblockerande läkemedel (atenolol), ett diuretikum (hydroklorotiazid) eller en ACE-hämmare (kaptopril eller enalapril).

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 behandling av äldre patienter, även om farmakokinetiska data och klinisk erfarenhet tyder på att den dagliga dosen inte behöver justeras.

Pediatrisk population

Lerkamidipin 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 justering av dosen ska därför övervägas.

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

Administreringsätt

För oral användning.

Tabletterna skall tas med vatten minst 15 minuter före måltid, helst före frukost..

Detta läkemedel ska inte tas tillsammans med grapefrukt eller 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.
- Vänstersidigt kammarutflödeshinder.
- Obehandlad kongestiv hjärtsvikt.
- Instabil *angina pectoris*.
- Inom en månad efter hjärtinfarkt.
- Gravt nedsatt leverfunktion.
- Gravt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min), inklusive patienter som genomgår dialys.
- Samtidigt intag av:
 - starka CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.5)
 - ciklosporin (se avsnitt 4.5)
 - grapefrukt eller grapefruktjuice (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Sick-sinussyndrom

Särskild försiktighet bör iakttas vid användning av lerkanidipin hos patienter med sick-sinussyndrom (som inte har pacemaker).

Nedsatt vänsterkammarmfunktion

Försiktighet skall också iakttas vid behandling av patienter med nedsatt vänsterkammarmfunktion, även om kontrollerade hemodynamiska studier inte visat försämring av kammarmfunktionen.

Ischemisk hjärtsjukdom

Vissa kortverkande dihydropyridiner kan också möjligen vara förenade med en ökad kardiovaskulär risk hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom. Även om lerkanidipin är långtidsverkande skall försiktighet iakttas vid behandling av dessa patienter.

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).

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Särskild försiktighet bör iakttas när behandling påbörjas hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Även om den vanligast rekommenderade dosen, 10 mg dagligen, kan tolereras, bör en ökning till 20 mg dagligen ske med försiktighet.

Den blodtryckssänkande effekten kan vara förhöjd hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och en justering av dosen ska därför övervägas.

Lerkanidipin är kontraindicerat till patienter med gravt nedsatt lever- eller njurfunktion (GFR < 30 ml/min), inklusive patienter som genomgår hemodialys (se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.3).

Peritonealdialys

Lerkanidipin har associerats med bildning av grumligt peritonealt utflöde hos patienter som genomgår peritonealdialys. Grumligheten beror på en ökad triglyceridkoncentration i peritonealutflödet. Även om mekanismen är okänd, tenderar grumligheten att försvinna kort efter det att administrationen av lerkanidipin upphör. Detta är en viktig association att känna till då ett grumligt peritonealt utflöde kan misstas för en infektiös peritonit med onödig sjukhusvård och empirisk antibiotikabehandling som följd.

CYP3A4-inducerare

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

Alkohol

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

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av lerkanidipin hos barn upp till 18 år har inte dokumenterats.

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

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 i lerkanidipins plasmanivåer (en ökning med 15 gånger av AUC och 8 gånger av C_{max} för eutomer S-lerkanidipin).

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

Ciklosporin

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 (se avsnitt 4.3).

Grapefrukt eller grapefruktjuice

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

Samtidig användning som bör undvikas

CYP3A4-inducerare

Samtidig tillförsel av lerkanidipin och CYP3A4-inducerare, såsom antiepileptika (t.ex. fenytoin, fenobarbital, karbamazepin) och rifampicin, bör genomföras med försiktighet eftersom den antihypertensiva effekten kan minska och blodtrycket bör övervakas oftare än normalt (se avsnitt 4.4).

Alkohol

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

Försiktighetsmått inklusive dosjusteringar

CYP3A4-substrat

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

sotalol.

Midazolam

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

Metoprolol

När lerkanidipin administrerades tillsammans med metoprolol, en beta-blockerare som elimineras huvudsakligen via levern, ändrades inte metoprolols biotillgänglighet medan biotillgängligheten för lerkanidipin reducerades med 50 %. Denna effekt kan bero på minskningen av blodflödet i levern som orsakas av beta-blockerare och kan därför uppstå med andra läkemedel i samma klass. Följaktligen kan lerkanidipin administreras säkert tillsammans med beta-adrenoceptor-blockerande läkemedel, men dosjustering kan krävas.

Digoxin

Samtidig tillförsel av 20 mg lerkanidipin hos patienter som under lång tid behandlades med β -metyldigoxin visade inga tecken på farmakokinetisk interaktion. Däremot observerades en genomsnittlig ökning med 33 % 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 användning av andra läkemedel

Fluoxetin

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.

Cimetidin

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 kan öka.

Simvastatin

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

Diuretika och ACE-hämmare

Lerkanidipin har tanvänts tillsammans med diuretika och ACE-hämmare utan problem.

Andra läkemedel som påverkar blodtrycket

Liksom för övriga antihypertensiva läkemedel kan en ökad hypotensiv effekt observeras när lerkanidipin administreras tillsammans med andra läkemedel som påverkar blodtrycket, såsom alfa-blockerare för behandling av urinproblem, tricykliska antidepressiva läkemedel, neuroleptika. Vid samtidig behandling med kortikosteroider kan istället en minskning av den hypotensiva effekten observeras.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med lerkanidipin saknas. Det finns inga data som tyder på teratogena effekter hos djur (se avsnitt 5.3). Eftersom andra dihydropyridin-föreningar har visat sig vara teratogena hos djur bör lerkanidipin inte ges under graviditet eller till kvinnor i fertil ålder, om inte ett säkert preventivmedel används.

Amning

Det är okänt om lerkanidipin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En potentiell risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Lerkanidipin bör inte användas under amning.

Fertilitet

Klinisk data av lerkanidipin saknas. Reversibla biokemiska förändringar som kan försämra befruktningen har noterats i huvudet på spermier hos vissa patienter som har behandlats med kalciumkanalblockerare. I de fall upprepade försök till *in vitro*-fertilisering misslyckas och där ingen annan förklaring kan hittas, bör möjligheten av kalciumkanalblockerare som orsak övervägas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lercanidipin Hydrochlorid Actavis har liten påverkan 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

Summering av säkerhetsprofilen

Säkerheten av lerkanidipin vid en dos på 10-20 mg dagligen har utvärderats i dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska prövningar (med 1200 patienter som fick lerkanidipin och 603 patienter som fick placebo) och i aktiv-kontrollerade och okontrollerade kliniska prövningar över lång tid på totalt 3676 hypertensiva patienter som fick lerkanidipin.

De vanligast rapporterade biverkningarna i kliniska prövningar och efter marknadsföring är: perifert ödem, huvudvärk, flushing, takykardi och hjärtklappning (palpitationer).

Biverkningstabell

I tabellen nedan listas biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar och från hela världen efter marknadsföring, och för vilka det finns ett rimligt orsakssamband, efter MedDRA systemorganklass och efter frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvens presenteras biverkningarna med den allvarligaste biverkan först.

MedDRA System Organ Class	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Överkänslighet	

Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel	Sömnighet Synkope	
Hjärtat	Takykardi Palpitationer		Angina pectoris	
Blodkärl	Flushing	Hypotension		
Magtarmkanalen		Dyspepsi Illamående Övre buksmärta	Kräkningar Diarré	Gingival hypertrofi ¹ Grumligt peritonealutflöde ¹
Lever och gallvägar				Förhöjt serum transaminas ¹
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag Pruritus	Urtikaria	Angioödem ¹
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi		
Njurar och urinvägar		Polyuri	Pollakiuri	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Perifert ödem	Asteni Trötthet	Bröstsmärta	

¹biverkningar från spontanrapportering efter marknadsföring världen över.

Beskrivning av utvalda biverkningar

I placebokontrollerade kliniska prövningar var incidensen av perifert ödem 0,9 % med lerkanidipin 10-20 mg och 0,83 % med placebo. Denna frekvens nådde 2 % i den totala studiepopulationen inklusive kliniska prövningar över lång tid.

Lerkanidipin tycks inte påverka blodsocker- eller serumlipidnivåer negativt.

Vissa dihydropyridinderivat kan i sällsynta fall orsaka bröstsmärta eller angina pectoris. I mycket sällsynta fall kan patienter som redan lider av angina pectoris drabbas av tätare, svårare eller mer långdragna attacker. Enstaka fall av hjärtinfarkt har rapporterats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Efter marknadsintroduktion av lerkanidipin har några fall av överdoseringar rapporterats

varierande från 30-40 mg upp till 800 mg lerkandipin, inklusive rapporterade försök att begå självmord.

Symtom

Man kan förvänta sig att lerkandipin, i likhet med andra dihydropyridinderivat, vid överdosering resulterar i överdriven perifer vasodilatation med markant hypotoni och refleks-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 hjärtklappning.

Hantering

Kliniskt signifikant hypotoni erfordrar aktivt cirkulatoriskt stöd, inklusive frekvent monitorering av hjärt- och andningsfunktion, upphöjning av extremiteter och fokus på cirkulerande vätskevolym och urinproduktion.

Med hänsyn till lerkandipins förlängda farmakologiska effekt är det viktigt att patientens kardiovaskulära status kontrolleras under minst 24 timmar efter överdosering. Eftersom produkten har en hög proteinbindning är dialys sannolikt inte effektiv. Patienter för vilka en måttlig till svår förgiftning väntas bör observeras på sjukhus.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiv kalciumkanalblockerare med huvudsaklig vasculär effekt
Dihydropyridinderivat, ATC-kod: C08CA13

Verkningsmekanism

Lerkandipin är en kalciumantagonist som tillhör gruppen dihydropyridinderivat och som hämmar det transmembrana inflödet av kalciumjoner till hjärtmuskler och glatt muskulatur. Dess antihypertensiva verkan beror på en direkt relaxerande effekt på glatt muskulatur i blodkärl som därigenom reducerar det totala perifera motståndet.

Farmakodynamisk effekt

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

Eftersom den vasodilatation som lerkandipin framkallar sätter in gradvis, har akut hypotoni med refleks-takykardi sällan observerats hos patienter med hypertoni.

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

Klinisk effekt och säkerhet

Den kliniska effekten och säkerheten för lerkandipin vid en dos av 10-20 mg dagligen har utvärderats i dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska prövningar (med 1200 patienter som fick lerkandipin och 603 patienter som fick placebo) och i aktiv-kontrollerade och okontrollerade kliniska prövningar över lång tid, på totalt 3676 hypertoni-patienter.

De flesta kliniska prövningar har utförts med patienter med mild till måttlig essentiell hypertoni (inklusive äldre och diabetespatienter), som får lerkandipin ensamt eller i kombination med

ACE-hämmare, diuretika eller beta-blockerare.

Utöver de kliniska studier som utförts som stöd för de kliniska indikationerna, utfördes även en liten okontrollerad 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 lerkandipin 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 lerkandipin det systoliska blodtrycket från $172,6 \pm 5,6$ mm Hg till $140,2 \pm 8,7$ mm Hg.

Pediatrika population

Ingen klinisk prövning har utförts i den pediatrika populationen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Lerkandipin 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 tillförelse.

De två enantiomererna i lerkandipin 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 lerkandipin till patienter vid samtidigt födointag ca 10 %, men den reduceras till 1/3 när lerkandipin administreras till friska frivilliga på fastande mage.

Lerkandipins perorala tillgänglighet ökar fyrfaldigt när lerkandipin intas upp till två timmar efter en måltid med hög fetthalt. Därför bör lerkandipin intas före måltider.

Distribution

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

Bindningen av lerkandipin till plasmaproteiner är över 98 %. Eftersom plasmaproteinnivåerna är lägre hos patienter med gravt nedsatt njur- eller leverfunktion kan läkemedlets fria fraktion ökas i dessa patientgrupper.

Metabolism

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

"*In vitro*"-studier med humana levermikrosomer har visat att lerkandipin 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 lerkandipin 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 tillförsel.

Linjäritet/icke-linjäritet

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

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

Prekliniska data visar inte några särskilda risker för människa baserat på konventionella studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet, karcinogenicitet, och reproduktionseffekter.

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 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

Tablettkärna:

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

Blistor

3 år

Burk:

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blistor (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.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Island

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

25.9.2023