

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zanidip 10 mg -kalvopäällysteiset tabletit

Zanidip 20 mg -kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Zanidip 10 mg

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg lerkanidipiinihydrokloridia (vastaa 9,4 mg:aa lerkanidipiiniä).

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg laktoosimonohydraattia.

Zanidip 20 mg

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg lerkanidipiinihydrokloridia (vastaa 18,8 mg:aa lerkanidipiiniä).

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 60 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Zanidip 10 mg

Keltainen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jossa on toisella puolella jakouurre

Zanidip 20 mg

Vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jossa on toisella puolella jakouurre

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zanidip 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 Zanidip-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.

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

Pediatriset potilaat: Zanidip-valmisteen tehoa ja turvallisuutta alle 18-vuotiaiden lasten lääkityksessä ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

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.

Zanidip-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).

Antotapa

Ennen valmisteen käyttöä huomioon otettavat varoimet:

- 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 inhibiitorit (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

Lerkanidipiiniä pitää antaa varoen sairas sinus -oireyhtymää sairastaville potilaille, joilla ei ole tahdistinta.

Vasemman kammion toimintahäiriö

Vaikka hemodynamiikkaa 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 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 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.

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

CYP 3A4 -entsyymin induktorit

CYP 3A4 -entsyymin induktorit, kuten antikonvulsantit (esim. fenytoiini, karbamatsepiini) ja rifampisiini, saattavat pienentää plasman lerkanidipiinipitoisuutta, ja siten lerkanidipiinin 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 laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Pediatriset potilaat

Lerkanidipiinin tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu lasten lääkityksessä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaisen käytön vasta-aiheet

CYP 3A4 -entsyymien estäjät

Lerkanidipiinin tiedetään metaboloituvan CYP 3A4 -entsyymien välityksellä. Tämän vuoksi CYP 3A4 -entsyymien estäjien samanaikainen käyttö saattaa vaikuttaa lerkanidipiinin metaboliaan ja eliminaatioon. Yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa käytettiin voimakasta CYP3A4-entsyymien estäjää ketokonatsolia, lerkanidipiinipitoisuus plasmassa suureni huomattavasti (S-lerkanidipiinin pitoisuuspinta-alaan (AUC) 15-kertainen suureneminen ja C_{max} -arvon 8-kertainen suureneminen).

Lerkanidipiinin ja CYP 3A4 -entsyymien 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 dihydropyridiinin, 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 -entsyymien induktorit

Lerkanidipiinin ja CYP 3A4 -entsyymien induktorien, kuten antikonvulsanttien (esim. fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini) 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 -entsyymien substraatit

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

Digoksiini

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

Samanaikainen käyttö muiden lääkkeiden 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 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, β -hydroksihapon, AUC kasvoi 28 %. On epätodennäköistä, että näillä muutoksilla olisi kliinistä merkitystä. Yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa, kun lerkanidipiini otetaan suosituksen 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 teratogeenisia 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 syyuhde 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.

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

¹ Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä maailmanlaajuisessa käytössä spontaanisti raportoidut haittavaikutukset

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ääreisturvotuksen esiintyvyys oli 0,9 % lerkanidipiinin käytön (10–20 mg) yhteydessä ja 0,83 % lumelääkkeen käytön yhteydessä. Osuus nousi 2 %:iin, kun tarkasteltiin koko tutkimuspopulaatiota pitkäkestoiset kliiniset tutkimukset mukaan lukien.

Lerkanidipiini ei näytä vaikuttavan haitallisesti veren sokeriarvoihin tai seerumin rasva-arvoihin.

Jotkut 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.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä 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 dihydropyridiinien 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, dihydropyridiinijohdokset

ATC-koodi: C08CA13

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Kuten muidenkin epäsymmetristen 1,4-dihydropyridiinien, 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 verenpainetautiä sairastavilla potilailla (mukaan lukien iäkkäitä potilaita ja diabeetikkoja), jotka saivat lerkanidipiiniä joko yksinään tai yhdessä ACE:n estäjien, diureettien tai beetasalpaajien kanssa.

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

Pediatriisille potilaille ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu 10–20 mg:n lerkanidipiiniannos imeytyy täydellisesti, ja huippupitoisuudet plasmassa, $3,30$ ng/ml \pm $2,09$ SD ja vastaavasti $7,66$ ng/ml \pm $5,90$ SD, saavutetaan 1,5–3 tunnin kuluttua annoksen antamisesta.

Lerkanidipiinin kahden enantiomeerin pitoisuus plasmassa on samanlainen: huippupitoisuus plasmassa saavutetaan samassa ajassa, (S)-enantiomeerin huippupitoisuus ja AUC ovat keskimäärin 1,2-kertaiset ja kahden enantiomeerin eliminaation puoliintumisajat ovat olennaisesti samat. Enantiomeerien interkonversiota *in vivo* ei havaita.

Suuren alkureitin metabolian vuoksi ruokailun jälkeen suun kautta annetun lerkanidipiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 10 %, mutta se pienenee kolmannekseen, kun lerkanidipiiniä annetaan terveille vapaaehtoisille tyhjään vatsaan.

Suun kautta otetun lerkanidipiinin hyötyosuus suurenee nelinkertaiseksi kun lerkanidipiiniä annetaan korkeintaan 2 tuntia runsaasti rasvaa sisältävän aterian jälkeen. Tämän vuoksi Zanidip-tabletit pitäisi ottaa ennen ruokailua.

Jakautuminen

Jakautuminen plasmasta kudoksiin ja elimiin on nopeaa ja laajamittaista. Lerkanidipiini sitoutuu seerumin proteiineihin yli 98-prosenttisesti. Koska plasman proteiinipitoisuus on tavallista pienempi potilailla, joilla on vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta, sitoutumattoman lääkkeen osuus saattaa heillä olla tavallista suurempi.

Biotransformaatio

Lerkanidipiini metaboloituu suureksi osaksi 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 lerkanidipiini estää CYP 3A4 -entsyymin toimintaa jonkin verran, kun pitoisuudet plasmassa ovat 160 kertaa niin suuret kuin 20

mg:n annosta käytettäessä saavutettavat huippupitoisuudet, ja samoin CYP 2D6:n toimintaa, kun pitoisuudet ovat 40 kertaa niin suuret.

Lisäksi ihmisille tehdyissä interaktiotutkimuksissa on osoitettu, että lerkanidipiini ei muuta midatsolaamin eikä metoprololin pitoisuutta plasmassa. Midatsolaami on tyypillinen CYP 3A4:n ja metoprololi CYP 2D6:n substraatti. Tämän vuoksi lerkanidipiinin hoitoannosten ei oleteta estävän CYP 3A4:n ja CYP 2D6:n metaboloimien lääkkeiden biotransformaatiota.

Eliminaatio

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

Lisätietoa erityisryhmistä

Iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta, lerkanidipiinin farmakokinetiikan on todettu olevan samanlainen kuin muilla potilailla. Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai hän on dialyysihoidossa, lääkeaineen pitoisuus on tavallista suurempi (noin 70 %). Keskivaikean tai vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä lerkanidipiinin systeeminen hyötyosuus on todennäköisesti tavallista suurempi, koska lääke yleensä metaboloituu laajamittaisesti maksassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

Lerkanidipiini ei ollut genotoksinen eikä viitteitä karsinogeenisuudesta ilmennyt.

Lerkanidipiini ei vaikuttanut rottien hedelmällisyyteen eikä niiden yleiseen lisääntymiskykyyn.

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

Kun suuria lerkanidipiinihydrokloridiannoksia (12 mg/kg/vuorokausi) annettiin synnytyksen aikana, ne aiheuttivat dystokiaa.

Lerkanidipiinin tai sen metaboliittien jakautumista tiineillä eläimillä ja niiden eritystä äidinmaitoon ei ole tutkittu.

Metaboliitteja ei ole arvioitu erikseen toksisuustutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

laktoosimonohydraatti
mikrokiteinen selluloosa
natriumtärkkelysglykolaatti
povidoni K30
magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

hypromelloosi
talkki
titaanidioksidi (E 171)
makrogoli 6000
rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus alumiinista ja läpinäkymättömästä PVC:stä.

Pakkauskoot:

Zanidip 10 mg: 7, 14, 28, 35, 50, 56, 98 ja 100 tablettia

Zanidip 20 mg: 7, 14, 28, 35, 42, 50, 56, 98 ja 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

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East,

Ringaskiddy, Co. Cork,
P43 KD30,
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Zanidip 10 mg:12469

Zanidip 20 mg: 17837

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

Zanidip 10 mg: 9.2.1998

Zanidip 20 mg: 14.7.2003

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

Zanidip 10 mg: 22.3.2006

Zanidip 20 mg: 22.3.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.2.2019