

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zanedip 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg λερκανιδιπίνης υδροχλωρικής (ισοδυναμούν με 9,4 mg λερκανιδιπίνης).

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Κίτρινα, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία, με εγκοπή στη μία όψη.

Η εγκοπή χρησιμεύει μόνο για να διευκολύνει τη θραύση του δισκίου και την κατάποσή του και όχι για τον διαχωρισμό σε ίσες δόσεις.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zanedip ενδείκνυται σε ενήλικες για τη θεραπεία της ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας ιδιοπαθούς υπέρτασης.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 10 mg από του στόματος μια φορά την ημέρα τουλάχιστον 15 λεπτά πριν τα γεύματα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 20 mg ανάλογα με την ατομική ανταπόκριση του ασθενή.

Η τιτλοδότηση της δόσης πρέπει να είναι βαθμιαία, διότι μπορεί να χρειαστούν περίπου 2 εβδομάδες για την επίτευξη του μέγιστου αντιυπερτασικού αποτελέσματος.

Μερικά άτομα, η υπέρταση των οποίων δεν ελέγχεται ικανοποιητικά με ένα μόνο αντιυπερτασικό φάρμακο, μπορεί να ωφεληθούν από την προσθήκη του ZANEDIP σε θεραπεία με φάρμακο που αναστέλλει τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς (ατενολόλη), διουρητικό (υδροχλωροθειαζίδη) ή αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (καπτοπρίλη ή εναλαπρίλη).

Επειδή η καμπύλη δόσης-ανταπόκρισης παρουσιάζει απότομη αύξηση και σταθεροποιείται σε δόσεις μεταξύ 20 - 30 mg, δεν αναμένεται βελτίωση της αποτελεσματικότητας με υψηλότερες δόσεις, ενώ μπορεί να αυξηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες.

**Ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας:** παρόλο που τα δεδομένα φαρμακοκινητικής και η κλινική εμπειρία υποδηλώνουν ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της ημερήσιας δοσολογίας, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας στους ηλικιωμένους.

**Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία:** πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν αρχίζει η θεραπεία σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Αν και το συνήθως συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα μπορεί να είναι ανεκτό από αυτές τις υποομάδες ασθενών, η αύξηση της δόσης σε 20 mg ημερησίως πρέπει να γίνεται με προσοχή. Η αντιυπερτασική δράση μπορεί να ενισχυθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και συνεπώς πρέπει να εξετάζεται **το ενδεχόμενο** προσαρμογής της δοσολογίας.

Το ZANEDIP δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <30 ml/min).

#### **Παιδιατρικός πληθυσμός**

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ZANEDIP σε παιδιά ηλικίας έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από το χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος:

- Η αγωγή πρέπει να χορηγείται κατά προτίμηση το πρωί τουλάχιστον 15 λεπτά πριν το πρόγευμα.
- Το προϊόν αυτό δεν πρέπει να χορηγείται με χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.5).

#### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Κύηση και γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6).
- Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας εκτός και αν γίνεται χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης.
- Απόφραξη του χώρου εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας.
- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που δεν αντιμετωπίζεται με θεραπεία.
- Ασταθής στηθάγχη.
- Σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.
- Εντός 1 μηνός μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.
- Συγχορήγηση με:
  - ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5),
  - κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.5),
  - γκρέιπφρουτ και χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. παράγραφο 4.5).

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου

Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν χρησιμοποιείται το ZANEDIP σε ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου (χωρίς βηματοδότη).

##### Δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και ισχαιμική καρδιακή νόσος

Αν και οι αιμοδυναμικές ελεγχόμενες μελέτες δεν αποκάλυψαν βλάβη της κοιλιακής λειτουργίας, πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (LV). Έχει υποδειχθεί ότι ορισμένες διυδροπυριδίνες βραχείας δράσης μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο. Αν και το ZANEDIP είναι μακράς δράσης απαιτείται προσοχή σε τέτοιους ασθενείς.

Ορισμένες διυδροπυριδίνες μπορεί να προκαλέσουν σπάνια προκάρδιο άλγος ή στηθάγχη. Πολύ σπάνια ασθενείς με προϋπάρχουσα στηθάγχη μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένη συχνότητα,

διάρκεια ή σοβαρότητα αυτών των επεισοδίων. Μπορεί να παρατηρηθούν μεμονωμένες περιπτώσεις εμφράγματος του μυοκαρδίου (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν αρχίζει η θεραπεία σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Αν και το συνήθως συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα μπορεί να είναι ανεκτό από αυτές τις υποομάδες ασθενών, η αύξηση της δόσης σε 20 mg ημερησίως πρέπει να γίνεται με προσοχή. Η αντιυπερτασική δράση μπορεί να ενισχυθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και συνεπώς πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσαρμογής της δοσολογίας. Το ZANEDIP δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 30 ml/min) (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Επαγωγείς του CYP3A4

Επαγωγείς του CYP3A4 όπως αντιεπιληπτικά (π.χ. φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη) και η ριφαμπικίνη μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα της λερκανιδιπίνης στο πλάσμα και ως εκ τούτου η αποτελεσματικότητα της λερκανιδιπίνης μπορεί να είναι μικρότερη από την αναμενόμενη (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Οινόπνευμα

Το οινόπνευμα πρέπει να αποφεύγεται καθώς μπορεί να ενισχύσει τη δράση των αγγειοδιασταλτικών αντιυπερτασικών φαρμάκων (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Λακτόζη

Ένα δισκίο περιέχει 30 mg λακτόζης και ως εκ τούτου δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ανεπάρκεια Lapp λακτάσης, γαλακτοζαιμία ή σύνδρομο δυσαπορρόφησης γλυκόζης/γαλακτόζης.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ZANEDIP σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Αναστολείς του CYP3A4

Η λερκανιδιπίνη είναι γνωστό ότι μεταβολίζεται από το ένζυμο CYP3A4 και, ως εκ τούτου, αναστολείς και επαγωγείς του CYP3A4 χορηγούμενοι ταυτόχρονα μπορεί να αλληλεπιδράσουν με το μεταβολισμό και την αποβολή της λερκανιδιπίνης.

Η ταυτόχρονη συνταγογράφηση του ZANEDIP με αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη, ερυθρομυκίνη, τρολεανδομυκίνη) πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.3).

Μια μελέτη αλληλεπίδρασης με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, την κετοконаζόλη, έδειξε αξιοσημείωτη αύξηση των επιπέδων της λερκανιδιπίνης στο πλάσμα (15 φορές αύξηση της AUC και 8 φορές αύξηση της C<sub>max</sub> για το εναντιομερές S-λερκανιδιπίνη).

#### Κυκλοσπορίνη

Η κυκλοσπορίνη και η λερκανιδιπίνη δεν πρέπει να συγχορηγούνται (βλ. παράγραφο 4.3).

Έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα τόσο της λερκανιδιπίνης όσο και της κυκλοσπορίνης κατόπιν ταυτόχρονης χορήγησης. Μια μελέτη σε νεαρούς υγιείς εθελοντές έδειξε ότι όταν η κυκλοσπορίνη χορηγήθηκε 3 ώρες μετά τη λήψη της λερκανιδιπίνης, τα επίπεδα της λερκανιδιπίνης στο πλάσμα δεν μετεβλήθησαν, ενώ η AUC της κυκλοσπορίνης αυξήθηκε κατά 27%. Εν τούτοις, η συγχορήγηση του ZANEDIP με κυκλοσπορίνη προκάλεσε 3πλάσια αύξηση των επιπέδων της λερκανιδιπίνης στο πλάσμα και κατά 21% αύξηση της AUC της κυκλοσπορίνης.

#### Χυμός γκρέιπφρουτ

Η λερκανιδιπίνη δεν πρέπει να λαμβάνεται με γκρέιπφρουτ και χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. παράγραφο 4.3).

Όπως και με άλλες διυδροπυριδίνες, η λερκανιδιπίνη είναι ευαίσθητη στην αναστολή του μεταβολισμού της από χυμό γκρέιπφρουτ, με αποτέλεσμα την αύξηση της συστηματικής διαθεσιμότητάς της και της υποτασικής δράσης της.

#### Μιδαζολάμη

Κατά τη συγχορήγησή της σε δόση 20 mg με μιδαζολάμη από του στόματος σε ηλικιωμένους εθελοντές, η απορρόφηση της λερκανιδιπίνης αυξήθηκε (περίπου κατά 40%) και ο ρυθμός της απορρόφησης μειώθηκε (ο  $t_{max}$  επιβραδύνθηκε από 1,75 σε 3 ώρες). Οι συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης δεν μεταβλήθηκαν.

#### Υποστρώματα του CYP3A4

Απαιτείται προσοχή όταν το ZANEDIP συνταγογραφείται ταυτόχρονα με άλλα υποστρώματα του CYP3A4, όπως τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, αντιαρρυθμικά φάρμακα τάξης III όπως αμιωδαρόνη, κινιδίνη.

#### Επαγωγείς του CYP3A4

Ταυτόχρονη χορήγηση του ZANEDIP με επαγωγείς του CYP3A4 όπως αντιεπιληπτικά (π.χ. φαινοϊίνη, καρβαμαζεπίνη) και ριφαμπικίνη πρέπει να γίνεται με προσοχή επειδή η αντιυπερτασική δράση μπορεί να μειωθεί και η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται συχνότερα από ότι συνήθως.

#### Μετοπρολόλη

Κατά τη συγχορήγηση του ZANEDIP με μετοπρολόλη, έναν β-αναστολέα που αποβάλλεται κυρίως από το ήπαρ, η βιοδιαθεσιμότητα της μετοπρολόλης δεν μεταβλήθηκε ενώ αυτή της λερκανιδιπίνης μειώθηκε κατά 50%. Αυτή η δράση μπορεί να οφείλεται στη μείωση της ηπατικής αιματικής ροής που προκαλείται από τους β-αναστολείς και ως εκ τούτου μπορεί να παρουσιαστεί και με άλλα φάρμακα αυτής της κατηγορίας. Κατά συνέπεια, η λερκανιδιπίνη μπορεί να χορηγείται με ασφάλεια με β-αδρενεργικούς αναστολείς, αλλά μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης.

#### Φλουοξετίνη

Μια μελέτη αλληλεπίδρασης με φλουοξετίνη (έναν αναστολέα του CYP2D6 και του CYP3A4), που διεξήχθη σε εθελοντές ηλικίας  $65 \pm 7$  ετών (μέση τιμή  $\pm$  τυπική απόκλιση (sd)), δεν έδειξε κλινικά σημαντική αλλαγή στη φαρμακοκινητική της λερκανιδιπίνης.

#### Σιμετιδίνη

Η συγχορήγηση σιμετιδίνης 800 mg την ημέρα δεν προκαλεί σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα της λερκανιδιπίνης στο πλάσμα, αλλά απαιτείται προσοχή σε υψηλότερες δόσεις καθώς μπορεί να αυξηθούν η βιοδιαθεσιμότητα και η υποτασική δράση της λερκανιδιπίνης.

#### Διγοξίνη

Ταυτόχρονη χορήγηση 20 mg λερκανιδιπίνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια θεραπεία με β-μεθυλδιγοξίνη δεν έδειξε καμία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση. Υγιείς εθελοντές σε κατάσταση νηστείας στους οποίους χορηγήθηκε διγοξίνη μετά από λήψη 20 mg λερκανιδιπίνης παρουσίασαν μέση αύξηση κατά 33% της  $C_{max}$  της διγοξίνης, ενώ η AUC και η νεφρική κάθαρση δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με διγοξίνη πρέπει να βρίσκονται σε στενή κλινική παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας από τη διγοξίνη.

#### Σιμβαστατίνη

Όταν συγχορηγήθηκε κατ' επανάληψη δόση 20 mg ZANEDIP με 40 mg σιμβαστατίνης, η AUC της λερκανιδιπίνης δεν μεταβλήθηκε σημαντικά, ενώ η AUC της σιμβαστατίνης αυξήθηκε κατά 56% και εκείνη του ενεργού μεταβολίτη της, β-hydroxyacid, κατά 28%. Δεν είναι πιθανό αυτές οι μεταβολές να έχουν κλινική σημασία. Δεν αναμένεται αλληλεπίδραση όταν η λερκανιδιπίνη χορηγείται το πρωί και η σιμβαστατίνη το βράδυ, όπως ενδείκνυται για αυτό το φάρμακο.

#### Βαρφαρίνη

Η συγχορήγηση 20 mg λερκανιδιπίνης σε υγιείς εθελοντές σε κατάσταση νηστείας δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης.

#### Διουρητικά και αναστολείς του ΜΕΑ

Το ZANEDIP έχει χορηγηθεί με ασφάλεια με διουρητικά και αναστολείς του ΜΕΑ.

#### Οινόπνευμα

Το οινόπνευμα πρέπει να αποφεύγεται καθώς μπορεί να ενισχύσει τη δράση των αγγειοδιασταλτικών αντιυπερτασικών φαρμάκων (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση

Τα δεδομένα για τη λερκανιδιπίνη δεν παρέχουν ενδείξεις τερατογόνου δράσης σε αρουραίους και κουνέλια και δεν επηρεάστηκε η αναπαραγωγική ικανότητα των αρουραίων. Ωστόσο, επειδή δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη λερκανιδιπίνη κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας, και επειδή άλλες διυδροπυριδίνες βρέθηκαν να έχουν τερατογόνο επίδραση σε ζώα, το ZANEDIP δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης ή σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία εκτός εάν γίνεται χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης.

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η λερκανιδιπίνη/οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Το ZANEDIP αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Γονιμότητα

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα για τη λερκανιδιπίνη. Σε κάποιους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς διαύλων ασβεστίου έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες βιοχημικές μεταβολές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων οι οποίες μπορεί να βλάψουν τη γονιμοποίηση. Σε περιπτώσεις όπου η επαναλαμβανόμενη *in vitro* γονιμοποίηση είναι ανεπιτυχής και όπου δεν μπορεί να βρεθεί καμία άλλη αιτιολογία, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου να είναι η αιτία.

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το ZANEDIP έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, πρέπει να δίνεται προσοχή διότι μπορεί να εμφανιστούν ζάλη, εξασθένηση, κόπωση και σπάνια υπνηλία.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Περίπου 1,8% των ασθενών που έλαβαν το φάρμακο παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες. Στον κατωτέρω πίνακα αναφέρεται η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών, τουλάχιστον των πιθανώς συσχετιζόμενων, ομαδοποιημένων κατά κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και κατατασσόμενων ανά συχνότητα: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας οι παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Όπως φαίνεται στον πίνακα, οι πιο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές είναι κεφαλαλγία, ζάλη, περιφερικό οίδημα, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, έξαψη, κάθε μία παρατηρούμενη σε λιγότερο από 1% των ασθενών.

Οι αυθόρμητες αναφορές από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά

κατατάσσονται στην κατηγορία συχνότητας «μη γνωστές».

Κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)	Πολύ σπάνιες (<1/10.000)	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			υπερευαισθησία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	ζάλη, κεφαλαλγία	υπνηλία	συγκοπή	
Καρδιακές διαταραχές	ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών	στηθάγχη		
Αγγειακές διαταραχές	έξαψη			υπόταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		κοιλιακό άλγος, έμετος, ναυτία, δυσπεψία, διάρροια		υπερτροφία των ούλων
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		εξάνθημα		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		μυαλγία		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		πολυουρία		συχνουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	περιφερικό οίδημα	εξασθένιση, κόπωση		θωρακικό άλγος
Παρακλινικές εξετάσεις				τρανσαμινάσες αυξημένες

Ορισμένες διυδροπυριδίνες μπορεί να προκαλέσουν προκάρδιο άλγος ή στηθάγχη.

Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα στηθάγχη μπορεί να εμφανίσουν αυξημένη συχνότητα, διάρκεια ή σοβαρότητα αυτών των επεισοδίων. Μπορεί να παρατηρηθούν περιπτώσεις εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Η λερκανιδιπίνη δεν φαίνεται να επηρεάζει τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα ή τα επίπεδα των λιπιδίων στον ορό.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, έχουν αναφερθεί ορισμένες περιπτώσεις υπερδοσολογίας (από 40 έως και 800 mg λερκανιδιπίνης, συμπεριλαμβανομένων αναφορών από απόπειρα αυτοκτονίας).

#### Συμπτώματα

Όπως και με άλλες διυδροπυριδίνες, η χορήγηση υπερβολικής δόσης αναμένεται ότι μπορεί να

προκαλέσει υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή. Τα συμπτώματα που σχετίζονται με υπερδοσολογία περιλαμβάνουν σοβαρή υπόταση, ζάλη, κόπωση και αντανακλαστική ταχυκαρδία. Μπορεί να παρουσιαστεί καρδιακή ανεπάρκεια, ισχαιμία του μυοκαρδίου και οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Σε περίπτωση σοβαρής υπότασης η καρδιαγγειακή υποστήριξη θα μπορούσε να φανεί χρήσιμη.

### Αντιμετώπιση

Λαμβάνοντας υπόψη την παρατεταμένη φαρμακολογική δράση της λερκανιδιπίνης, είναι σημαντικό να παρακολουθείται επί 24 ώρες τουλάχιστον η καρδιαγγειακή κατάσταση των ασθενών που παίρνουν υπερβολική δόση. Δεν υπάρχουν πληροφορίες για τη χρησιμότητα της αιμοδιύλισης. Επειδή το φάρμακο είναι εξαιρετικά λιπόφιλο, τα επίπεδα στο πλάσμα είναι πολύ πιθανόν να μην αποτελούν ασφαλές κριτήριο για τη διάρκεια της επικίνδυνης περιόδου και η αιμοδιύλιση μπορεί να μην είναι αποτελεσματική.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εκλεκτικοί αποκλειστές διαύλων ασβεστίου με κυρίως δράση στα αγγεία - Παράγωγα διυδροπυριδίνης.

Κωδικός ATC: C08CA13

### Μηχανισμός δράσης

Η λερκανιδιπίνη είναι ένας ανταγωνιστής ασβεστίου της ομάδας των διυδροπυριδινών και αναστέλλει τη διαμεμβρανική είσοδο του ασβεστίου στον καρδιακό και στον λείο μυ. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της οφείλεται σε μια άμεση επίδραση χάλασης στον αγγειακό λείο μυ μειώνοντας έτσι τη συνολική περιφερική αντίσταση.

### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Παρά το μικρό χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα, η λερκανιδιπίνη εμφανίζει παρατεταμένη αντιυπερτασική δράση λόγω του υψηλού συντελεστή δέσμευσης επί της κυτταρικής μεμβράνης, και στερείται αρνητικής ενότροπης δράσης εξαιτίας της υψηλής αγγειακής εκλεκτικότητάς της.

Επειδή η έναρξη της αγγειοδιαστολής που προκαλεί το ZANEDIP είναι βαθμιαία, σπάνια έχει παρατηρηθεί οξεία υπόταση με ανακλαστική ταχυκαρδία σε υπερτασικούς ασθενείς.

Όπως και με τις άλλες ασύμμετρες 1,4 διυδροπυριδίνες, η αντιυπερτασική δράση της λερκανιδιπίνης οφείλεται κυρίως στο (S)-εναντιομερές της.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Επιπρόσθετα των κλινικών μελετών που διεξήχθησαν για την τεκμηρίωση των θεραπευτικών ενδείξεων, μια επιπλέον μικρή μη ελεγχόμενη αλλά τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με σοβαρή υπέρταση (η μέση τιμή  $\pm$  η τυπική απόκλιση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν  $114,5 \pm 3,7$  mmHg) έδειξε ότι η αρτηριακή πίεση ομαλοποιήθηκε στο 40% των 25 ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε δόση ZANEDIP 20 mg μία φορά ημερησίως και στο 56% των 25 ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε δόση ZANEDIP 10 mg δύο φορές την ημέρα. Σε μία διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς με μεμονωμένη συστολική υπέρταση το ZANEDIP ήταν αποτελεσματικό στη μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης από μέσες αρχικές τιμές  $172,6 \pm 5,6$  mmHg σε  $140,2 \pm 8,7$  mmHg.

### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### Απορρόφηση

Το ZANEDIP απορροφάται πλήρως μετά την από στόματος χορήγηση 10 - 20 mg και τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα,  $3,30$  ng/ml  $\pm$   $2,09$  s.d. (τυπική απόκλιση) και  $7,66$  ng/ml  $\pm$   $5,90$  s.d. αντίστοιχα, επιτυγχάνονται περίπου 1,5 - 3 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης.

Τα δύο εναντιομερή της λερκανιδιπίνης παρουσιάζουν παρόμοιο προφίλ ως προς τα επίπεδα

πλάσματος: ο χρόνος επίτευξης της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα είναι ο ίδιος, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα και η AUC είναι, κατά μέσο όρο, 1,2 φορές υψηλότερες για το (S)-εναντιομερές και οι χρόνοι ημίσειας ζωής της αποβολής των δύο εναντιομερών είναι κατ' ουσίαν ίδιοι. "*In vivo*" δεν παρατηρήθηκε μετατροπή του ενός εναντιομερούς στο άλλο. Εξαιτίας του υψηλού μεταβολισμού πρώτης διόδου, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του από στόματος χορηγούμενου ZANEDIP σε ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο μαζί με τροφή είναι περίπου 10%, αν και μειώνεται στο 1/3 όταν χορηγείται σε υγιείς εθελοντές σε συνθήκες νηστείας. Η διαθεσιμότητα της λερκανιδιπίνης μετά την από στόματος χορήγηση αυξάνεται κατά 4 φορές όταν το ZANEDIP λαμβάνεται έως και 2 ώρες μετά από ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Συνεπώς, το ZANEDIP πρέπει να λαμβάνεται πριν από τα γεύματα.

#### Κατανομή

Η κατανομή από το πλάσμα στους ιστούς και στα όργανα είναι γρήγορη και εκτεταμένη. Ο βαθμός δέσμευσης της λερκανιδιπίνης από τις πρωτεΐνες του ορού υπερβαίνει το 98%. Επειδή τα επίπεδα των πρωτεϊνών στο πλάσμα είναι μειωμένα στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, το ελεύθερο κλάσμα του φαρμάκου μπορεί να είναι αυξημένο.

#### Βιομετασχηματισμός

Το ZANEDIP υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό από το CYP 3A4. Το μητρικό φάρμακο δεν ανευρίσκεται στα ούρα ή στα κόπρανα. Μετατρέπεται κυρίως σε αδρανείς μεταβολίτες και περίπου το 50% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα.

"*In vitro*" πειράματα με ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια έδειξαν ότι η λερκανιδιπίνη παρουσιάζει κάποιο βαθμό αναστολής των CYP3A4 και CYP2D6, σε συγκεντρώσεις 160 και 40 φορές, αντίστοιχα, υψηλότερες από τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα που επιτυγχάνονται μετά από δόση 20 mg.

Επιπρόσθετα, μελέτες αλληλεπίδρασης στον άνθρωπο έδειξαν ότι η λερκανιδιπίνη δεν μεταβάλλει τα επίπεδα της μιδαζολάμης στο πλάσμα, ενός τυπικού υποστρώματος του CYP3A4, ή της μετοπρολόλης, ενός τυπικού υποστρώματος του CYP2D6. Επομένως, δεν αναμένεται αναστολή του βιομετασχηματισμού των φαρμάκων που μεταβολίζονται από το CYP3A4 και CYP2D6 εξαιτίας του ZANEDIP σε θεραπευτικές δόσεις.

#### Αποβολή

Ουσιαστικά η αποβολή γίνεται μέσω βιομετασχηματισμού. Ένας μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής έχει υπολογισθεί σε 8–10 ώρες και η θεραπευτική δράση διαρκεί 24 ώρες λόγω της υψηλής της δέσμευσης από τα λιπίδια της μεμβράνης. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση μετά από επανειλημμένη χορήγηση.

#### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Τα επίπεδα της λερκανιδιπίνης στο πλάσμα μετά από την από στόματος χορήγηση του ZANEDIP δεν είναι ευθέως ανάλογα της δοσολογίας (μη γραμμική κινητική). Μετά τη χορήγηση 10, 20 ή 40 mg, η αναλογία των μέγιστων συγκεντρώσεων που παρατηρήθηκαν στο πλάσμα ήταν 1:3:8, και η αναλογία των περιοχών κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα ως προς το χρόνο ήταν 1:4:18, υποδεικνύοντας βαθμιαίο κορεσμό του μεταβολισμού πρώτης διόδου. Αναλόγως, η διαθεσιμότητα αυξάνεται με την αύξηση της δοσολογίας.

#### Επιπρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς

Σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ή ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία η φαρμακοκινητική συμπεριφορά της λερκανιδιπίνης φάνηκε να είναι παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε στο γενικό πληθυσμό ασθενών. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση τα επίπεδα του φαρμάκου ήταν υψηλότερα (περίπου 70%). Σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα της λερκανιδιπίνης πιθανόν να αυξάνεται καθώς το φάρμακο φυσιολογικά υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό στο ήπαρ.



### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

Μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας σε ζώα δεν έδειξαν καμία επίδραση στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, στο κεντρικό νευρικό σύστημα ή στη γαστρεντερική λειτουργία κατά τη χορήγηση αντιυπερτασικών δόσεων.

Οι σημαντικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μακροχρόνιες μελέτες σε αρουραίους και σκύλους, σχετίζονταν, άμεσα ή έμμεσα, με τις γνωστές επιδράσεις των υψηλών δόσεων των ανταγωνιστών ασβεστίου, αντανακλώντας κυρίως υπερβολική φαρμακοδυναμική δράση.

Η λερκανιδιπίνη δεν ήταν γονοτοξική και δεν παρουσίασε ενδείξεις κινδύνου καρκινογένεσης.

Η γονιμότητα και η γενική αναπαραγωγική λειτουργία στους αρουραίους δεν επηρεάστηκε από τη θεραπεία με λερκανιδιπίνη.

Δεν υπήρξαν ενδείξεις τερατογόνου επίδρασης σε αρουραίους και κουνέλια. Ωστόσο, δόσεις λερκανιδιπίνης σε υψηλά επίπεδα προκάλεσαν σε αρουραίους αποβολές προ- και μετά- την εμφύτευση καθώς και καθυστερημένη ανάπτυξη του εμβρύου.

Όταν η υδροχλωρική λερκανιδιπίνη χορηγήθηκε σε υψηλές δόσεις κατά τη διάρκεια του τοκετού (12 mg/kg/ημέρα), προκάλεσε δυστοκία.

Η κατανομή της λερκανιδιπίνης και/ή των μεταβολιτών της σε κυοφορούντα ζώα και η απέκκρισή τους στο μητρικό γάλα δεν έχουν διερευνηθεί.

Οι μεταβολίτες δεν έχουν αξιολογηθεί ξεχωριστά σε μελέτες τοξικότητας.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:  
Λακτόζη μονοϋδρική  
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική  
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο  
Ποβιδόνη K30  
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη λεπτού υμενίου:  
Υπρομελλόζη  
Τάλκης  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000  
Σιδήρου οξείδιο (E172)

### 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες (blisters) από αλουμίνιο/αδιαφανές PVC.  
Συσκευασίες των 7, 14, 28, 35, 50, 56, 98 και 100 δισκίων.  
\*Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας

**Recordati Hellas Pharmaceuticals AE**  
Ζωοδόχου Πηγής 7, 152 31 Χαλάνδρι, Ελλάδα

Τοπικός αντιπρόσωπος

**Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Λτδ**  
Λεωφόρος Κιλκίς 35  
2234 Λατσία, Κύπρος  
Τηλέφωνο: +357 22 490305

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

022270

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

21 Μαρτίου 2016

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

21 Μαρτίου 2016

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zanedip 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg λερκανιδιπίνης υδροχλωρικής (ισοδυναμούν με 18,8 mg λερκανιδιπίνης).

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 60 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ροζ, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία, με εγκοπή στη μία όψη.

Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ZANEDIP ενδείκνυται σε ενήλικες για τη θεραπεία της ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας ιδιοπαθούς υπέρτασης.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 10 mg από του στόματος μια φορά την ημέρα τουλάχιστον 15 λεπτά πριν τα γεύματα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 20 mg ανάλογα με την ατομική ανταπόκριση του ασθενή.

Η τιτλοδότηση της δόσης πρέπει να είναι βαθμιαία, διότι μπορεί να χρειαστούν περίπου 2 εβδομάδες για την επίτευξη του μέγιστου αντιυπερτασικού αποτελέσματος.

Μερικά άτομα, η υπέρταση των οποίων δεν ελέγχεται ικανοποιητικά με ένα μόνο αντιυπερτασικό φάρμακο, μπορεί να ωφεληθούν από την προσθήκη του ZANEDIP σε θεραπεία με φάρμακο που αναστέλλει τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς (ατενολόλη), διουρητικό (υδροχλωροθειαζίδη) ή αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (καπτοπρίλη ή εναλαπρίλη).

Επειδή η καμπύλη δόσης-ανταπόκρισης παρουσιάζει απότομη αύξηση και σταθεροποιείται σε δόσεις μεταξύ 20 - 30 mg, δεν αναμένεται βελτίωση της αποτελεσματικότητας με μεγαλύτερες δόσεις, ενώ μπορεί να αυξηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες.

**Ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας:** παρόλο που τα δεδομένα φαρμακοκινητικής και η κλινική εμπειρία υποδηλώνουν ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της ημερήσιας δοσολογίας, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας στους ηλικιωμένους.

**Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία:** πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν αρχίζει η θεραπεία σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Αν και το συνήθως συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα μπορεί να είναι ανεκτό από αυτές τις υποομάδες ασθενών, η αύξηση της δόσης σε 20 mg ημερησίως πρέπει να γίνεται με προσοχή. Η αντιυπερτασική δράση μπορεί να ενισχυθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και συνεπώς πρέπει να εξετάζεται **το ενδεχόμενο** προσαρμογής της δοσολογίας.

Το ZANEDIP δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <30 ml/min).

#### **Παιδιατρικός πληθυσμός**

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ZANEDIP σε παιδιά ηλικίας έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από το χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος:

- Η αγωγή πρέπει να χορηγείται κατά προτίμηση το πρωί τουλάχιστον 15 λεπτά πριν το πρόγευμα.
- Το προϊόν αυτό δεν πρέπει να χορηγείται με χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.5).

#### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Κύηση και γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6).
- Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας εκτός και αν γίνεται χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης.
- Απόφραξη του χώρου εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας.
- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που δεν αντιμετωπίζεται με θεραπεία.
- Ασταθής στηθάγχη.
- Σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.
- Εντός 1 μηνός μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.
- Συγχορήγηση με:
  - ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5),
  - κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.5),
  - γκρέιπφρουτ και χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. παράγραφο 4.5).

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου

Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν χρησιμοποιείται το ZANEDIP σε ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου (χωρίς βηματοδότη).

##### Δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και ισχαιμική καρδιακή νόσος

Αν και οι αιμοδυναμικές ελεγχόμενες μελέτες δεν αποκάλυψαν βλάβη της κοιλιακής λειτουργίας, πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (LV). Έχει υποδειχθεί ότι ορισμένες διυδροπυριδίνες βραχείας δράσης μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο. Αν και το ZANEDIP είναι μακράς δράσης απαιτείται προσοχή σε τέτοιους ασθενείς.

Ορισμένες διυδροπυριδίνες μπορεί να προκαλέσουν σπάνια προκάρδιο άλγος ή στηθάγχη. Πολύ σπάνια ασθενείς με προϋπάρχουσα στηθάγχη μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένη συχνότητα,

διάρκεια ή σοβαρότητα αυτών των επεισοδίων. Μπορεί να παρατηρηθούν μεμονωμένες περιπτώσεις εμφράγματος του μυοκαρδίου (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν αρχίζει η θεραπεία σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Αν και το συνήθως συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα μπορεί να είναι ανεκτό από αυτές τις υποομάδες ασθενών, η αύξηση της δόσης σε 20 mg ημερησίως πρέπει να γίνεται με προσοχή. Η αντιυπερτασική δράση μπορεί να ενισχυθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και συνεπώς πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσαρμογής της δοσολογίας. Το ZANEDIP δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 30 ml/min) (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Επαγωγείς του CYP3A4

Επαγωγείς του CYP3A4 όπως αντιεπιληπτικά (π.χ. φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη) και η ριφαμπικίνη μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα της λερκανιδιπίνης στο πλάσμα και ως εκ τούτου η αποτελεσματικότητα της λερκανιδιπίνης μπορεί να είναι μικρότερη από την αναμενόμενη (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Οινόπνευμα

Το οινόπνευμα πρέπει να αποφεύγεται καθώς μπορεί να ενισχύσει τη δράση των αγγειοδιασταλτικών αντιυπερτασικών φαρμάκων (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Λακτόζη

Ένα δισκίο περιέχει 60 mg λακτόζης και ως εκ τούτου δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ανεπάρκεια Lapp λακτάσης, γαλακτοζαιμία ή σύνδρομο δυσαπορρόφησης γλυκόζης/γαλακτόζης.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ZANEDIP σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Αναστολείς του CYP3A4

Η λερκανιδιπίνη είναι γνωστό ότι μεταβολίζεται από το ένζυμο CYP3A4 και, ως εκ τούτου, αναστολείς και επαγωγείς του CYP3A4 χορηγούμενοι ταυτόχρονα μπορεί να αλληλεπιδράσουν με το μεταβολισμό και την αποβολή της λερκανιδιπίνης.

Η ταυτόχρονη συνταγογράφηση του ZANEDIP με αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη, ερυθρομυκίνη, τρολεανδομυκίνη) πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.3).

Μια μελέτη αλληλεπίδρασης με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, την κετοконаζόλη, έδειξε αξιοσημείωτη αύξηση των επιπέδων της λερκανιδιπίνης στο πλάσμα (15 φορές αύξηση της AUC και 8 φορές αύξηση της C<sub>max</sub> για το εναντιομερές S-λερκανιδιπίνη).

#### Κυκλοσπορίνη

Η κυκλοσπορίνη και η λερκανιδιπίνη δεν πρέπει να συγχορηγούνται (βλ. παράγραφο 4.3).

Έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα τόσο της λερκανιδιπίνης όσο και της κυκλοσπορίνης κατόπιν ταυτόχρονης χορήγησης. Μια μελέτη σε νεαρούς υγιείς εθελοντές έδειξε ότι όταν η κυκλοσπορίνη χορηγήθηκε 3 ώρες μετά τη λήψη της λερκανιδιπίνης, τα επίπεδα της λερκανιδιπίνης στο πλάσμα δεν μετεβλήθησαν, ενώ η AUC της κυκλοσπορίνης αυξήθηκε κατά 27%. Εν τούτοις, η συγχορήγηση του ZANEDIP με κυκλοσπορίνη προκάλεσε 3πλάσια αύξηση των επιπέδων της λερκανιδιπίνης στο πλάσμα και κατά 21% αύξηση της AUC της κυκλοσπορίνης.

#### Χυμός γκρέιπφρουτ

Η λερκανιδιπίνη δεν πρέπει να λαμβάνεται με γκρέιπφρουτ και χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. παράγραφο 4.3).

Όπως και με άλλες διυδροπυριδίνες, η λερκανιδιπίνη είναι ευαίσθητη στην αναστολή του μεταβολισμού της από χυμό γκρέιπφρουτ, με αποτέλεσμα την αύξηση της συστηματικής διαθεσιμότητάς της και της υποτασικής δράσης της.

#### Μιδαζολάμη

Κατά τη συγχορήγησή της σε δόση 20 mg με μιδαζολάμη από του στόματος σε ηλικιωμένους εθελοντές, η απορρόφηση της λερκανιδιπίνης αυξήθηκε (περίπου κατά 40%) και ο ρυθμός της απορρόφησης μειώθηκε (ο  $t_{max}$  επιβραδύνθηκε από 1,75 σε 3 ώρες). Οι συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης δεν μεταβλήθηκαν.

#### Υποστρώματα του CYP3A4

Απαιτείται προσοχή όταν το ZANEDIP συνταγογραφείται ταυτόχρονα με άλλα υποστρώματα του CYP3A4, όπως τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, αντιαρρυθμικά φάρμακα τάξης III όπως αμιωδαρόνη, κινιδίνη.

#### Επαγωγείς του CYP3A4

Ταυτόχρονη χορήγηση του ZANEDIP με επαγωγείς του CYP3A4 όπως αντιεπιληπτικά (π.χ. φαινοϊίνη, καρβαμαζεπίνη) και ριφαμπικίνη πρέπει να γίνεται με προσοχή επειδή η αντιυπερτασική δράση μπορεί να μειωθεί και η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται συχνότερα από ότι συνήθως.

#### Μετοπρολόλη

Κατά τη συγχορήγηση του ZANEDIP με μετοπρολόλη, έναν β-αναστολέα που αποβάλλεται κυρίως από το ήπαρ, η βιοδιαθεσιμότητα της μετοπρολόλης δεν μεταβλήθηκε ενώ αυτή της λερκανιδιπίνης μειώθηκε κατά 50%. Αυτή η δράση μπορεί να οφείλεται στη μείωση της ηπατικής αιματικής ροής που προκαλείται από τους β-αναστολείς και ως εκ τούτου μπορεί να παρουσιαστεί και με άλλα φάρμακα αυτής της κατηγορίας. Κατά συνέπεια, η λερκανιδιπίνη μπορεί να χορηγείται με ασφάλεια με β-αδρενεργικούς αναστολείς, αλλά μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης.

#### Φλουοξετίνη

Μια μελέτη αλληλεπίδρασης με φλουοξετίνη (έναν αναστολέα του CYP2D6 και του CYP3A4), που διεξήχθη σε εθελοντές ηλικίας  $65 \pm 7$  ετών (μέση τιμή  $\pm$  τυπική απόκλιση (sd)), δεν έδειξε κλινικά σημαντική αλλαγή στη φαρμακοκινητική της λερκανιδιπίνης.

#### Σιμετιδίνη

Η συγχορήγηση σιμετιδίνης 800 mg την ημέρα δεν προκαλεί σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα της λερκανιδιπίνης στο πλάσμα, αλλά απαιτείται προσοχή σε υψηλότερες δόσεις καθώς μπορεί να αυξηθούν η βιοδιαθεσιμότητα και η υποτασική δράση της λερκανιδιπίνης.

#### Διγοξίνη

Ταυτόχρονη χορήγηση 20 mg λερκανιδιπίνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια θεραπεία με β-μεθυλδιγοξίνη δεν έδειξε καμία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση. Υγιείς εθελοντές σε κατάσταση νηστείας, στους οποίους χορηγήθηκε διγοξίνη μετά από λήψη 20 mg λερκανιδιπίνης, παρουσίασαν μέση αύξηση κατά 33% της  $C_{max}$  της διγοξίνης, ενώ η AUC και η νεφρική κάθαρση δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με διγοξίνη πρέπει να βρίσκονται σε στενή κλινική παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας από τη διγοξίνη.

#### Σιμβαστατίνη

Όταν συγχορηγήθηκε κατ' επανάληψη δόση 20 mg ZANEDIP με 40 mg σιμβαστατίνης, η AUC της λερκανιδιπίνης δεν μεταβλήθηκε σημαντικά, ενώ η AUC της σιμβαστατίνης αυξήθηκε κατά 56% και εκείνη του ενεργού μεταβολίτη της, β-hydroxyacid, κατά 28%. Δεν είναι πιθανό αυτές οι μεταβολές να έχουν κλινική σημασία. Δεν αναμένεται αλληλεπίδραση όταν η λερκανιδιπίνη χορηγείται το πρωί και η σιμβαστατίνη το βράδυ, όπως ενδείκνυται για αυτό το φάρμακο.

#### Βαρφαρίνη

Η συγχορήγηση 20 mg λερκανιδιπίνης σε υγιείς εθελοντές σε κατάσταση νηστείας δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης.

#### Διουρητικά και αναστολείς του ΜΕΑ

Το ZANEDIP έχει χορηγηθεί με ασφάλεια με διουρητικά και αναστολείς του ΜΕΑ.

#### Οινόπνευμα

Το οινόπνευμα πρέπει να αποφεύγεται καθώς μπορεί να ενισχύσει τη δράση των αγγειοδιασταλτικών αντιυπερτασικών φαρμάκων (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση

Τα δεδομένα για τη λερκανιδιπίνη δεν παρέχουν ενδείξεις τερατογόνου δράσης σε αρουραίους και κουνέλια και δεν επηρεάστηκε η αναπαραγωγική ικανότητα των αρουραίων. Ωστόσο, επειδή δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη λερκανιδιπίνη κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας, και επειδή άλλες διυδροπυριδίνες βρέθηκαν να έχουν τερατογόνο επίδραση σε ζώα, το ZANEDIP δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης ή σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία εκτός εάν γίνεται χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης.

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η λερκανιδιπίνη/οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Το ZANEDIP αντενδείκνυται κατά την διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Γονιμότητα

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα για τη λερκανιδιπίνη. Σε κάποιους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς διαύλων ασβεστίου έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες βιοχημικές μεταβολές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων, οι οποίες μπορεί να βλάψουν τη γονιμοποίηση. Σε περιπτώσεις όπου η επαναλαμβανόμενη *in vitro* γονιμοποίηση είναι ανεπιτυχής και όπου δε μπορεί να βρεθεί καμία άλλη αιτιολογία, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου να είναι η αιτία.

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το ZANEDIP έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, πρέπει να δίνεται προσοχή διότι μπορεί να εμφανιστούν ζάλη, εξασθένηση, κόπωση και σπάνια υπνηλία.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Περίπου 1,8% των ασθενών που έλαβαν το φάρμακο παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες. Στον κατωτέρω πίνακα αναφέρεται η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών, τουλάχιστον των πιθανώς συσχετιζόμενων, ομαδοποιημένων ανά κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και κατατασσόμενων κατά συχνότητα: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας οι παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Όπως φαίνεται στον πίνακα, οι πιο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές είναι κεφαλαλγία, ζάλη, περιφερικό οίδημα, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, έξαψη, κάθε μία παρατηρούμενη σε λιγότερο από το 1% των ασθενών.

Οι αυθόρμητες αναφορές από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά

κατατάσσονται στην κατηγορία συχνότητας «μη γνωστές».

Κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)	Πολύ σπάνιες (<1/10.000)	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			υπερευαισθησία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	ζάλη, κεφαλαλγία	υπνηλία	συγκοπή	
Καρδιακές διαταραχές	ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών	στηθάγχη		
Αγγειακές διαταραχές	έξαψη			υπόταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		κοιλιακό άλγος, έμετος, ναυτία, δυσπεψία, διάρροια		υπερτροφία των ούλων
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		εξάνθημα		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		μυαλγία		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		πολυουρία		συχνουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	περιφερικό οίδημα	εξασθένιση, κόπωση		θωρακικό άλγος
Παρακλινικές εξετάσεις				τρανσαμινάσες αυξημένες

Ορισμένες διυδροπυριδίνες μπορεί να προκαλέσουν προκάρδιο άλγος ή στηθάγχη.

Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα στηθάγχη μπορεί να εμφανίσουν αυξημένη συχνότητα, διάρκεια ή σοβαρότητα αυτών των επεισοδίων. Μπορεί να παρατηρηθούν περιπτώσεις εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Η λερκανιδιπίνη δεν φαίνεται να επηρεάζει τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα ή τα επίπεδα των λιπιδίων στον ορό.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, έχουν αναφερθεί ορισμένες περιπτώσεις υπερδοσολογίας (από 40 έως και 800 mg λερκανιδιπίνης, συμπεριλαμβανομένων αναφορών από απόπειρα αυτοκτονίας).

#### Συμπτώματα

Όπως και με άλλες διυδροπυριδίνες, η χορήγηση υπερβολικής δόσης αναμένεται ότι μπορεί να



προκαλέσει υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή. Τα συμπτώματα που σχετίζονται με υπερδοσολογία περιλαμβάνουν σοβαρή υπόταση, ζάλη, κόπωση και αντανακλαστική ταχυκαρδία. Μπορεί να παρουσιαστεί καρδιακή ανεπάρκεια, ισχαιμία του μυοκαρδίου και οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Σε περίπτωση σοβαρής υπότασης η καρδιαγγειακή υποστήριξη θα μπορούσε να φανεί χρήσιμη.

#### Αντιμετώπιση

Λαμβάνοντας υπόψη την παρατεταμένη φαρμακολογική δράση της λερκανιδιπίνης, είναι σημαντικό να παρακολουθείται επί 24 ώρες τουλάχιστον η καρδιαγγειακή κατάσταση των ασθενών που παίρνουν υπερβολική δόση. Δεν υπάρχουν πληροφορίες για τη χρησιμότητα της αιμοδιύλισης. Επειδή το φάρμακο είναι εξαιρετικά λιπόφιλο, τα επίπεδα στο πλάσμα είναι πολύ πιθανόν να μην αποτελούν ασφαλές κριτήριο για τη διάρκεια της επικίνδυνης περιόδου και η αιμοδιύλιση μπορεί να μην είναι αποτελεσματική.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εκλεκτικοί αποκλειστές διαύλων ασβεστίου με κυρίως δράση στα αγγεία - Παράγωγα διυδροπυριδίνης.

Κωδικός ATC: C08CA13

#### Μηχανισμός δράσης

Η λερκανιδιπίνη είναι ένας ανταγωνιστής ασβεστίου, της ομάδας των διυδροπυριδινών και αναστέλλει τη διαμεμβρανική είσοδο του ασβεστίου στον καρδιακό και στον λείο μυ. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της οφείλεται σε μια άμεση επίδραση χάλασης στον αγγειακό λείο μυ μειώνοντας έτσι τη συνολική περιφερική αντίσταση.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Παρά το μικρό χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα, η λερκανιδιπίνη εμφανίζει παρατεταμένη αντιυπερτασική δράση λόγω του υψηλού συντελεστή δέσμευσης επί της κυτταρικής μεμβράνης, και στερείται αρνητικής ενότροπης δράσης εξαιτίας της υψηλής αγγειακής εκλεκτικότητάς της.

Επειδή η έναρξη της αγγειοδιαστολής που προκαλεί το ZANEDIP είναι βαθμιαία, σπάνια έχει παρατηρηθεί οξεία υπόταση με ανακλαστική ταχυκαρδία σε υπερτασικούς ασθενείς.

Όπως και με τις άλλες ασύμμετρες 1,4 διυδροπυριδίνες, η αντιυπερτασική δράση της λερκανιδιπίνης οφείλεται κυρίως στο (S)-εναντιομερές της.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Επιπρόσθετα των κλινικών μελετών που διεξήχθησαν για την τεκμηρίωση των θεραπευτικών ενδείξεων, μια επιπλέον μικρή, μη ελεγχόμενη αλλά τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με σοβαρή υπέρταση (η μέση τιμή  $\pm$  η τυπική απόκλιση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν  $114,5 \pm 3,7$  mmHg), έδειξε ότι η αρτηριακή πίεση ομαλοποιήθηκε στο 40% των 25 ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε δόση ZANEDIP 20 mg μία φορά ημερησίως και στο 56% των 25 ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε δόση ZANEDIP 10 mg δύο φορές την ημέρα. Σε μία διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς με μεμονωμένη συστολική υπέρταση, το ZANEDIP ήταν αποτελεσματικό στη μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης από μέσες αρχικές τιμές  $172,6 \pm 5,6$  mmHg σε  $140,2 \pm 8,7$  mmHg.

### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### Απορρόφηση

Το ZANEDIP απορροφάται πλήρως μετά την από στόματος χορήγηση 10 - 20 mg και τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα  $3,30$  ng/ml  $\pm$   $2,09$  s.d. (τυπική απόκλιση) και  $7,66$  ng/ml  $\pm$   $5,90$  s.d. αντίστοιχα, επιτυγχάνονται περίπου 1,5 - 3 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης.

Τα δύο εναντιομερή της λερκανιδιπίνης παρουσιάζουν παρόμοιο προφίλ ως προς τα επίπεδα πλάσματος: ο χρόνος επίτευξης της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα είναι ο ίδιος, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα και η AUC είναι, κατά μέσο όρο, 1,2 φορές υψηλότερες για το (S)-εναντιομερές και οι χρόνοι ημίσειας ζωής της αποβολής των δύο εναντιομερών είναι κατ' ουσίαν ίδιοι. "*In vivo*" δεν παρατηρήθηκε μετατροπή του ενός εναντιομερούς στο άλλο. Εξαιτίας του υψηλού μεταβολισμού πρώτης διόδου η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του από στόματος χορηγούμενου ZANEDIP σε ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο μαζί με τροφή είναι περίπου 10%, αν και μειώνεται στο 1/3 όταν χορηγείται σε υγιείς εθελοντές σε συνθήκες νηστείας. Η διαθεσιμότητα της λερκανιδιπίνης μετά την από στόματος χορήγηση αυξάνεται κατά 4 φορές όταν το ZANEDIP λαμβάνεται έως και 2 ώρες μετά από ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Συνεπώς, το ZANEDIP πρέπει να λαμβάνεται πριν από τα γεύματα.

### Κατανομή

Η κατανομή από το πλάσμα στους ιστούς και στα όργανα είναι γρήγορη και εκτεταμένη. Ο βαθμός δέσμευσης της λερκανιδιπίνης από τις πρωτεΐνες του ορού υπερβαίνει το 98%. Επειδή τα επίπεδα των πρωτεϊνών στο πλάσμα είναι μειωμένα στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, το ελεύθερο κλάσμα του φαρμάκου μπορεί να είναι αυξημένο.

### Βιομετασχηματισμός

Το ZANEDIP υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό από το CYP 3A4. Το μητρικό φάρμακο δεν ανευρίσκεται στα ούρα ή στα κόπρανα. Μετατρέπεται κυρίως σε αδρανείς μεταβολίτες και περίπου το 50% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα.

"*In vitro*" πειράματα με ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια έδειξαν ότι η λερκανιδιπίνη παρουσιάζει κάποιο βαθμό αναστολής των CYP3A4 και CYP2D6, σε συγκεντρώσεις 160 και 40 φορές, αντίστοιχα, υψηλότερες από τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα που επιτυγχάνονται μετά από δόση 20 mg.

Επιπρόσθετα, μελέτες αλληλεπίδρασης στον άνθρωπο έδειξαν ότι η λερκανιδιπίνη δεν μεταβάλλει τα επίπεδα της μιδαζολάμης στο πλάσμα, ενός τυπικού υποστρώματος του CYP3A4, ή της μετοπρολόλης, ενός τυπικού υποστρώματος του CYP2D6. Επομένως, δεν αναμένεται αναστολή του βιομετασχηματισμού των φαρμάκων που μεταβολίζονται από τα CYP3A4 και CYP2D6, εξαιτίας του ZANEDIP σε θεραπευτικές δόσεις.

### Αποβολή

Ουσιαστικά η αποβολή γίνεται μέσω βιομετασχηματισμού.

Ένας μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής έχει υπολογισθεί σε 8–10 ώρες και η θεραπευτική δράση διαρκεί 24 ώρες λόγω της υψηλής της δέσμευσης από τα λιπίδια της μεμβράνης. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση μετά από επανειλημμένη χορήγηση.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Τα επίπεδα της λερκανιδιπίνης στο πλάσμα μετά από την από στόματος χορήγηση του ZANEDIP δεν είναι ευθέως ανάλογα της δοσολογίας (μη γραμμική κινητική). Μετά τη χορήγηση 10, 20 ή 40 mg, η αναλογία των μέγιστων συγκεντρώσεων που παρατηρήθηκαν στο πλάσμα ήταν 1:3:8, και η αναλογία των περιοχών κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα ως προς το χρόνο ήταν 1:4:18, υποδεικνύοντας βαθμιαίο κορεσμό του μεταβολισμού πρώτης διόδου. Αναλόγως, η διαθεσιμότητα αυξάνεται με την αύξηση της δοσολογίας.

### Επιπρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς

Σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ή ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η φαρμακοκινητική συμπεριφορά της λερκανιδιπίνης φάνηκε να είναι παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε στο γενικό πληθυσμό ασθενών. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση τα επίπεδα του φαρμάκου ήταν υψηλότερα (περίπου 70%). Σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα της λερκανιδιπίνης πιθανόν να αυξάνεται καθώς το φάρμακο φυσιολογικά υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό στο ήπαρ.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

Μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας σε ζώα δεν έδειξαν καμία επίδραση στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, στο κεντρικό νευρικό σύστημα ή στη γαστρεντερική λειτουργία κατά τη χορήγηση αντιυπερτασικών δόσεων.

Οι σημαντικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μακροχρόνιες μελέτες σε αρουραίους και σκύλους, σχετιζόνταν, άμεσα ή έμμεσα, με τις γνωστές επιδράσεις των υψηλών δόσεων των ανταγωνιστών του ασβεστίου, αντανακλώντας κυρίως υπερβολική φαρμακοδυναμική δράση.

Η λερκανιδιπίνη δεν ήταν γονοτοξική και δεν παρουσίασε ενδείξεις κινδύνου καρκινογένεσης.

Η γονιμότητα και η γενική αναπαραγωγική λειτουργία στους αρουραίους δεν επηρεάστηκε από τη θεραπεία με λερκανιδιπίνη.

Δεν υπήρξαν ενδείξεις τερατογόνου επίδρασης σε αρουραίους και κουνέλια. Ωστόσο, δόσεις λερκανιδιπίνης σε υψηλά επίπεδα προκάλεσαν σε αρουραίους αποβολές προ- και μετά- την εμφύτευση καθώς και καθυστερημένη ανάπτυξη του εμβρύου.

Όταν η υδροχλωρική λερκανιδιπίνη χορηγήθηκε σε υψηλές δόσεις κατά τη διάρκεια του τοκετού (12 mg/kg/ημέρα) προκάλεσε δυστοκία.

Η κατανομή της λερκανιδιπίνης και/ή των μεταβολιτών της σε κυοφορούντα ζώα και η απέκκρισή τους στο μητρικό γάλα δεν έχουν διερευνηθεί.

Οι μεταβολίτες δεν έχουν αξιολογηθεί ξεχωριστά σε μελέτες τοξικότητας.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πυρήνας δισκίου:  
Λακτόζη μονοϋδρική  
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική  
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο  
Ποβιδόνη K30  
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη λεπτού υμενίου:  
Υπρομελλόζη  
Τάλκης  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000  
Σιδήρου οξείδιο (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες (blisters) από αλουμίνιο/αδιαφανές PVC.  
Συσκευασίες των 7, 14, 28, 35, 42, 50, 56, 98 και 100 δισκίων.  
\*Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας

**Recordati Hellas Pharmaceuticals ΑΕ**  
Ζωοδόχου Πηγής 7, 152 31 Χαλάνδρι, Ελλάδα

Τοπικός αντιπρόσωπος

**Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Λτδ**  
Λεωφόρος Κιλκίς 35  
2234 Λατσία, Κύπρος  
Τηλέφωνο: +357 22 490305

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

022271

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

21 Μαρτίου 2016

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

21 Μαρτίου 2016