

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZANEDIP 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ZANEDIP 20 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).

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 των 10 mg περιέχει 30 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 20 mg περιέχει 60 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 10 mg.

Κίτρινα, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία των 6,5 mm, 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.

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 20 mg.

Ροζ, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία των 8,5 mm, με εγκοπή στη μία όψη. Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ZANEDIP ενδείκνυται για χρήση 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 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.

Ηλικιωμένοι ασθενείς: 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.

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

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

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 αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 30 \text{ ml/min}$), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που υποβάλλονται σε διύλιση (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4).

Τρόπος χορήγησης

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

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Απόφραξη του χώρου εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας.
- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που δεν αντιμετωπίζεται με θεραπεία.
- Ασταθής στηθάγχη ή πρόσφατο (εντός 1 μηνός) έμφραγμα του μυοκαρδίου.
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, ($GFR < 30 \text{ ml/min}$), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που υποβάλλονται σε διύλιση.
- Συγχορήγηση με:
 - ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5),
 - κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.5),
 - γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου

Η λερκανιδιπίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου (χωρίς βηματοδότη).

Δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας

Αν και οι αιμοδυναμικές ελεγχόμενες μελέτες δεν αποκάλυψαν βλάβη της κοιλιακής λειτουργίας, πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

Ισχαιμική καρδιοπάθεια

Έχει υποδειχθεί ότι ορισμένες διυδροπυριδίνες βραχείας δράσης μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια. Αν και η λερκανιδιπίνη 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).

Χρήση στη νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν αρχίζει η θεραπεία σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Αν και η συνήθης συνιστώμενη δόση των 10 mg ημερησίως μπορεί να είναι ανεκτή, η αύξηση σε 20 mg ημερησίως πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Η αντιυπερτασική δράση μπορεί να ενισχυθεί σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και συνεπώς πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσαρμογής της δοσολογίας.

Η λερκανιδιπίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 30 \text{ ml/min}$), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).

Περιτοναιοδιύλιση

Η λερκανιδιπίνη έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη μη διαυγούς περιτοναϊκού εκκρίματος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναιοδιύλιση. Η θολερότητα οφείλεται σε αυξημένη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων στο περιτοναϊκό έκκριμα. Μολονότι ο μηχανισμός δεν είναι γνωστός, η θολερότητα τείνει να υποχωρεί σύντομα μετά την διακοπή της λερκανιδιπίνης. Αυτή η συσχέτιση είναι σημαντικό να αναγνωριστεί καθώς το μη διαυγές περιτοναϊκό έκκριμα μπορεί λανθασμένα να θεωρηθεί λοιμώδης περιτονίτιδα με επακόλουθη περιττή νοσηλεία και εμπειρική χορήγηση αντιβιοτικού.

Επαγωγείς του CYP3A4

Επαγωγείς του CYP3A4 όπως αντιεπιληπτικά (π.χ. φαινοτοΐνη, 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).

Οινοπνευματώδη

Τα οινοπνευματώδη πρέπει να αποφεύγονται καθώς μπορεί να ενισχύσουν τη δράση των αγγειοδιασταλτικών αντιυπερτασικών φαρμάκων (βλ. παράγραφο 4.5).

Λακτόζη

Το φάρμακο αυτό περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λερκανιδιπίνης σε παιδιά δεν έχουν τεκμηριωθεί.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντενδείξεις και ταυτόχρονη χρήση

Αναστολείς του CYP3A4

Η λερκανιδιπίνη είναι γνωστό ότι μεταβολίζεται από το ένζυμο CYP3A4 και, ως εκ τούτου, αναστολείς του CYP3A4 χορηγούμενοι ταυτόχρονα μπορεί να αλληλεπιδράσουν με το μεταβολισμό και την αποβολή της λερκανιδιπίνης. 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_{max} για το ευτομερές S-λερκανιδιπίνη).

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

Κυκλοσπορίνη

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 λερκανιδιπίνης με κυκλοσπορίνη προκάλεσε 3πλάσια αύξηση των επιπέδων της λερκανιδιπίνης στο πλάσμα και κατά 21 % αύξηση της AUC της κυκλοσπορίνης. Η κυκλοσπορίνη και η λερκανιδιπίνη δεν πρέπει να συγχορηγούνται (βλ. παράγραφο 4.3).

Γκρέιπφρουτ ή χυμός γκρέιπφρουτ

Όπως και με άλλες διυδροπυριδίνες, η λερκανιδιπίνη είναι ευαίσθητη στην αναστολή του μεταβολισμού της από γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ, με αποτέλεσμα την αύξηση της συστηματικής διαθεσιμότητάς της και της υποτασικής δράσης της. Η λερκανιδιπίνη δεν πρέπει να λαμβάνεται με γκρέιπφρουτ και χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. παράγραφο 4.3).

Μη συνιστώμενη συγχορήγηση

Επαγωγείς του CYP3A4

Ταυτόχρονη χορήγηση λερκανιδιπίνης με επαγωγείς του CYP3A4, όπως αντιεπιληπτικά (π.χ. φαινοytoίνη, φαινοβαρβιτάλη, 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 (βλ. παράγραφο 4.4).

Οινοπνευματώδη

Τα οινοπνευματώδη πρέπει να αποφεύγονται επειδή μπορεί να ενισχύσουν τη δράση των αγγειοδιασταλτικών αντιυπερτασικών φαρμάκων (βλ. παράγραφο 4.4).

Προφυλάξεις συμπεριλαμβανομένης της προσαρμογής της δόσης

Υποστρώματα του CYP3A4

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

Μιδαζολάμη

Κατά τη συγχορήγησης της σε δόση 20 mg με μιδαζολάμη από 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.

Μετοπρολόλη

Κατά τη συγχορήγηση λερκανιδιπίνης με μετοπρολόλη, έναν β-αποκλειστή 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-αποκλειστές 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 αποκλειστές, αλλά μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης.

Διγοξίνη

Η συγχορήγηση 20 mg λερκανιδιπίνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια θεραπεία με β-μεθυλδιγοξίνη, δεν έδειξε καμία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση. Ωστόσο, παρουσιάστηκε 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 υπό στενή κλινική παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας από τη διγοξίνη.

Συγχορήγηση με άλλα φάρμακα

Φλουοξετίνη

Μια μελέτη αλληλεπίδρασης με φλουοξετίνη (έναν αναστολέα του CYP2D6 και του CYP3A4), που διεξήχθη σε εθελοντές ηλικίας 65 ± 7 ετών (μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση (sd)), δεν έδειξε κλινικά συναφή μεταβολή 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.

Σιμβαστατίνη

Όταν συγχορήγηση κατ'επανάληψη δόση 20 mg λερκανιδιπίνης με 40 mg σιμβαστατίνη, 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 συνάφεια. Δεν αναμένεται αλληλεπίδραση όταν η λερκανιδιπίνη χορηγείται το πρωί και η σιμβαστατίνη το βράδυ, όπως ενδείκνυται για αυτό το φάρμακο.

Διουρητικά και αναστολείς του ΜΕΑ

Η λερκανιδιπίνη έχει χορηγηθεί με ασφάλεια με διουρητικά και αναστολείς του ΜΕΑ.

Άλλα φάρμακα που επηρεάζουν την αρτηριακή πίεση

Όπως για όλα τα αντιυπερτασικά φάρμακα, μπορεί να παρατηρηθεί αυξημένη υποτασική δράση όταν η λερκανιδιπίνη χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα για την αρτηριακή πίεση, όπως α-αποκλειστές για την θεραπεία των ουρολογικών συμπτωμάτων, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, νευροληπτικά. Αντιθέτως, μπορεί να παρατηρηθεί μειωμένη υποτασική δράση όταν χορηγείται ταυτόχρονα με κορτικοστεροειδή.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της λερκανιδιπίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν τερατογόνες επιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.3), που ωστόσο παρατηρήθηκαν με άλλες διυδροπυριδίνες. Το ZANEDIP δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση 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 δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα για τη λερκανιδιπίνη. Σε κάποιους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αποκλειστές διαύλων ασβεστίου έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες βιοχημικές μεταβολές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων, οι οποίες μπορεί να μειώσουν τη γονιμότητα. 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 Επιδράσεις 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, εξασθένιση, κόπωση και σπάνια υπνηλία.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της λερκανιδιπίνης σε δόση 10-20 mg μια φορά ημερησίως έχει αξιολογηθεί σε διπλά τυφλές κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες από εικονικό φάρμακο (κατά τις οποίες 1200 ασθενείς έλαβαν λερκανιδιπίνη και 603 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο) και σε μακράς διάρκειας κλινικές δοκιμές μη ελεγχόμενες και ελεγχόμενες με ενεργό φάρμακο σε ένα σύνολο 3676 υπερτασικών ασθενών που ελάμβαναν λερκανιδιπίνη.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στις κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά είναι: περιφερικό οίδημα, κεφαλαλγία, έξαψη, ταχυκαρδία και αίσθημα παλμών.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον κατωτέρω πίνακα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στη διεθνή αγορά, για τις οποίες υφίσταται λογική σχετική συνάφεια, αναφέρονται κατά κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και 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 (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας οι παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη	Υπνηλία Συγκοπή	
Καρδιακές διαταραχές	Ταχυκαρδία Αίσθημα παλμών		Στηθάγχη	
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη	Υπόταση		
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Δυσπεψία Ναυτία Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Έμετος Διάρροια	Υπερτροφία των ούλων ¹ Μη διαυγές περιτοναϊκό έκκριμα ¹
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				Τρανσαμινάση ορού αυξημένη ¹
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα Κνησμός	Κνίδωση	Αγγειοοίδημα ¹
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυαλγία		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Πολυουρία	Πολλακιουρία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Οίδημα περιφερικό	Εξασθένιση Κόπωση	Θωρακικό άλγος	

¹ανεπιθύμητες ενέργειες από αυθόρμητες αναφορές από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στη διεθνή αγορά.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες από εικονικό φάρμακο, η συχνότητα εμφάνισης περιφερικού οιδήματος ήταν 0,9% με 10-20 mg λερκανιδιπίνη και 0,83% με εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα αυτή έφθασε το 2% στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης, συμπεριλαμβανομένων των μακροχρόνιων κλινικών δοκιμών.

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

Ορισμένες διυδροπυριδίνες μπορεί σπάνια να προκαλέσουν προκάρδιο άλγος ή στηθάγχη. Πολύ σπάνια, οι ασθενείς με προϋπάρχουσα στηθάγχη μπορεί να εμφανίσουν αυξημένη συχνότητα, διάρκεια ή σοβαρότητα αυτών των επεισοδίων. Μπορεί να παρατηρηθούν μεμονωμένες περιπτώσεις εμφράγματος του μυοκαρδίου.

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, Τηλ: +357 22608607, Φαξ: + 357 22608669, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs.

4.9 Υπερδοσολογία

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία της λερκανιδιπίνης στην αγορά, έχουν αναφερθεί ορισμένες περιπτώσεις υπερδοσολογίας που κυμαίνονται από 30-40mg έως και 800 mg, συμπεριλαμβανομένων αναφορών για απόπειρα αυτοκτονίας.

Συμπτώματα

Όπως και με άλλες διυδροπυριδίνες, η υπερβολική δόση λερκανιδιπίνης προκαλεί υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή με σημαντική υπόταση και αντανακλαστική ταχυκαρδία. Ωστόσο, σε πολύ υψηλές δόσεις, υπάρχει ενδεχόμενο απώλειας της περιφερικής επιλεκτικότητας, προκαλώντας βραδυκαρδία και αρνητική ινότροπο δράση. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με περιστατικά υπερδοσολογίας είναι η υπόταση, η ζάλη, η κεφαλαλγία και το αίσθημα παλμών.

Αντιμετώπιση

Η κλινικά σημαντική υπόταση απαιτεί ενεργή καρδιαγγειακή υποστήριξη συμπεριλαμβανομένης της συχνής παρακολούθησης της καρδιακής και της αναπνευστικής λειτουργίας, της ανύψωσης των άκρων και της παρακολούθησης του όγκου των υγρών στην κυκλοφορία καθώς και της αποβολής ούρων. Λαμβάνοντας υπόψη την παρατεταμένη φαρμακολογική δράση της λερκανιδιπίνης, είναι σημαντικό να παρακολουθείται επί 24 ώρες τουλάχιστον η καρδιαγγειακή κατάσταση του ασθενούς. Καθώς το προϊόν έχει μεγάλο βαθμό σύνδεσης με τις πρωτεΐνες, η διύλιση δεν είναι πιθανό να είναι αποτελεσματική. Οι ασθενείς στους οποίους αναμένεται μέτριου βαθμού έως σοβαρή δηλητηρίαση, πρέπει να παρακολουθούνται σε συνθήκες υψηλής φροντίδας.

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 κατανομής στην κυτταρική μεμβράνη και στερείται αρνητικής ινότροπης δράσης εξαιτίας της υψηλής αγγειακής εκλεκτικότητάς της.

Επειδή η έναρξη της αγγειοδιαστολής που προκαλεί το ZANEDIP είναι βαθμιαία, σπάνια έχει παρατηρηθεί οξεία υπόταση με αντανάκλαστική 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

Η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της λερκανιδιπίνης σε δόση 10-20 mg μια φορά ημερησίως έχει αξιολογηθεί σε διπλά τυφλές κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες από εικονικό φάρμακο (κατά τις οποίες 1200 ασθενείς έλαβαν λερκανιδιπίνη και 603 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο) και σε μακράς διάρκειας κλινικές δοκιμές μη ελεγχόμενες και ελεγχόμενες με ενεργό φάρμακο σε ένα σύνολο 3676 υπερτασικών ασθενών.

Οι περισσότερες κλινικές δοκιμές πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας ιδιοπαθή υπέρταση (συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων και διαβητικών ασθενών), που λάμβαναν μόνο λερκανιδιπίνη ή σε συνδυασμό με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, διουρητικά ή β-αποκλειστές.

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 + η τυπική απόκλιση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν 114,5 + 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 ημερησίως. 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 + 5,6 mmHg σε 140,2 + 8,7 mmHg.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές δοκιμές στον παιδιατρικό πληθυσμό.

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 ± 2,09 s.d. (τυπική απόκλιση) και 7,66 ng/ml ± 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 στο πλάσμα: 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. Δεν παρατηρήθηκε "in vivo" ενδομετατροπή των εναντιομερών.

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 ταχεία 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 CYP3A4. 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.

Ειδικοί πληθυσμοί

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 διύλιση 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 συναφείς επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μακροχρόνιες μελέτες σε αρουραίους και σκύλους σχετίζονταν, άμεσα ή έμμεσα, με τις γνωστές επιδράσεις των υψηλών δόσεων των ανταγωνιστών ασβεστίου, αντανakλώντας 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 πριν 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 καρβοξυμεθυλωμένο νατρίουχο

Ποβιδόνη K30

Μαγνήσιο στεατικό

Μείγμα επικάλυψης 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.

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 10 mg: Συσκευασίες των 7, 14, 28, 35, 50, 56, 98 και 100 δισκίων.*

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 20 mg: Συσκευασίες των 7, 14, 28, 35, 42, 50, 56, 98 και 100 δισκίων.*

*Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Recordati Hellas Pharmaceuticals A.E

Ζωοδόχου Πηγής 7,
152 31 Χαλάνδρι, Ελλάδα
Τηλέφωνο: +30 210 6773822
Φαξ: +30 210 6773874

Τοπικός Αντιπρόσωπος

Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Ατδ

Λεωφόρος Κιλκίς 35
2234 Λατσία, Κύπρος
Τηλέφωνο: +357 22 490305

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 10 mg: 022270

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 20 mg: 022271

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Μαρτίου 2016

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Σεπτεμβρίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

7/2021