

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lercapin 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Lercapin 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg lerkanidipiinvesinikkloriidi (mis vastab 9,4 mg lerkanidipiinile) või 20 mg lerkanidipiinvesinikkloriidi (mis vastab 18,8 mg lerkanidipiinile).

INN. *Lercanidipinum*

Teadaoleva toimega abianed:

Lercapin 10 mg õhukese polümeerikattega tablett:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg laktoosmonohüdraati.

Lercapin 20 mg õhukese polümeerikattega tablett:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Lercapin 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Kollased, ümarad, kaksikkumerad tabletid (6,5 mm), mille poolitusjoon on ühel pool.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

Lercapin 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Roosad, ümarad, kaksikkumerad tabletid (8,5 mm), mille poolitusjoon on ühel pool.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kerge kuni mõõduka arteriaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus on 10 mg üks kord ööpäevas, mis manustatakse suu kaudu vähemalt 15 minutit enne sööki. Sõltuvalt patsiendi individuaalsest ravivastusest võib annust järk-järgult suurendada kuni 20 mg-ni.

Annust tuleb tiitrida astmeliselt, kuna maksimaalne antihüpertensiivne toime võib saabuda umbes 2 nädala jooksul.

Mõnede patsientide puhul, kellel vajaliku ravivastuse saamiseks ei piisa ühest antihüpertensiivsest ravimist, võib lerkanidipiinvesinikkloriidi lisada beeta-adrenoblokaatorile (atenolool), diureetikumile

(hüdroklorotiasiid) või angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorile (kaptopriil või enalapriil).

Kuna annus-vastus kurv annuste vahemikus 20...30 mg on järsu platooga, siis on ebatõenäoline, et annuse suurendamisel toime veelgi paraneks, intensiivistuda võivad aga kõrvaltoimed.

Eakad

Kuigi farmakokineetiliste andmete ja kliinilise kogemuse põhjal ei ole ööpäevase annuse korrigeerimine vajalik, peab eakate patsientide ravi alustamisel olema ettevaatlik.

Lapsed

Lerkanidipiinvesinikkloriidi ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Neeru- või maksafunktsiooni kahjustus

Eriti ettevaatlik peab olema ravi alustamisel kerge või keskmise raskusega neeru- või maksafunktsiooni häiretega patsientidel. Kuigi need patsiendid võivad tavaliselt soovitatavat raviskeemi taluda, peab annuse suurendamist 20 mg-ni ööpäevas hoolikalt kaaluma. Maksakahjustusega patsientidel võib antihüpertensiivne toime tugevneda ja seega tuleks kaaluda annuse kohandamist.

Lercapin on vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb raske maksa- või neerufunktsiooni kahjustus (glomerulaarfiltratsiooni määr < 30 ml/min) sh patsientidel, kes saavad dialüüsi (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Manustamisviis

Ettevaatusabinõud enne ravimi käsitlemist või manustamist:

- Ravimit tuleb eelistatult manustada hommikul, vähemalt 15 minutit enne hommikusööki.
- Ravimit ei tohi manustada koos greibimahlaga (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Vasaku vatsakese väljavoolutakistuse korral.
- Ravile allumatu kongestiivse südamepuudulikkuse korral.
- Ebastabiilse stenokardia korral või 1 kuu jooksul pärast müokardiinfarkti.
- Raske maksakahjustus.
- Raske neerukahjustus (GFR < 30 ml/min), sh dialüüsi saavad patsiendid
- Samaaegne manustamine koos:
 - o tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (vt lõik 4.5),
 - o tsüklosporiiniga (vt lõik 4.5),
 - o greipfruudi või greipfruudi mahlaga (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Siinussõlme nõrkuse sündroom

Lerkanidipiini tuleb ettevaatlikult kasutada siinussõlme nõrkuse sündroomi korral (kui südamestimulaatorit ei ole paigaldatud).

Vasaku vatsakese funktsioonihäire

Kuigi hemodünaamika uuringutes ei ilmnenud vatsakeste funktsiooni häirumist, peab ettevaatlik olema südame vasaku vatsakese funktsioonihäirega patsientide ravimisel.

Südame isheemiatõbi

Mõnede lühitoimeliste dihidropüridiini derivaatide kasutamisel võib isheemiatõvega patsientidel suurenenud risk kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete tekkeks. Kuigi lerkaniidipiin on pika toimeajaga preparaat, peab nimetatud patsientide puhul siiski olema ettevaatlik.

Mõned dihidropüridiiniidid võivad harvadel juhtudel põhjustada prekardiaalset valu või stenokardiat. Väga harva võivad olemasoleva stenokardiaga patsiendid kogeda haigushoogude sagenemist, kestuse pikenedamist ja ägenemist. Üksikjuhtudel võib tekkida müokardiinfarkt (vt lõik 4.8).

Neeru- või maksafunktsiooni kahjustus

Eriti ettevaatlik peab olema ravi alustamisel kerge või keskmise raskusega neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel. Kuigi need patsiendid võivad taluda tavalist soovitatavat annust 10 mg ööpäevas, peab annuse suurendamist 20 mg-ni ööpäevas hoolikalt kaaluma. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel võib antihüpertensiivne toime olla tugevam ja seega tuleks kaaluda annuse kohandamist.

Lerkaniidipiin on vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb raske maksa- või neerufunktsiooni kahjustus (glomerulaarfiltratsiooni määr < 30 ml/min), sh hemodialüüsi saavad patsiendid (vt lõik 4.2 ja lõik 4.3).

Peritoneaaldialüüs

Lerkaniidipiini seostatakse hägusa peritoneaalvedeliku tekkega patsientidel, kes saavad peritoneaaldialüüsi. Hägusus on tingitud suurenenud triglütseriidide kontsentratsioonist peritoneaalvedelikus. Tekkemehhanism on teadmata, aga hägusus tavaliselt kaob pärast lerkaniidipiini kasutamise lõpetamist.

See seos on oluline, kuna hägusat peritoneaalvedelikku võib ekslikult pidada infektsioosse peritoniidi tunnuseks ja seega võib kaasneda ebavajalik hospitaliseerimine koos empiirilise antibiootikumi kasutamisega.

CYP3A4 indutseerijad

CYP3A4 indutseerijad, nagu krambivastased ravimid (nt fenütoin, karbamasepiin) ja rifampitsiin, võivad langetada lerkaniidipiini plasmakontsentratsiooni, mille tulemusena võib ravimi toime nõrgeneda (vt lõik 4.5).

Alkohol

Alkoholi tarbimist tuleb vältida, sest see võib potentseerida vasodilateerivate antihüpertensiivsete ravimite toimet (vt lõik 4.5).

Laktoos

See ravim sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, täielik laktaasi puudulikkus või glükoosi/galaktoosi malabsorptsioon ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab on põhimõtteliselt naatriumivaba.

Lapsed

Lerkaniidipiini ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud

CYP3A4 inhibiitorid

Kuna lerkaniidipiini metaboliseeritakse ensüüm CYP3A4 poolt, võivad samaaegselt manustatud CYP3A4 inhibiitorid mõjutada lerkaniidipiini metabolismi ja eritumist. Koostoime uuringus tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonasooliga täheldati lerkaniidipiini plasmakontsentratsiooni olulist

suurenemist (AUC 15-kordset ja eutomeer S-lerkanidipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni C_{\max} 8-kordset suurenemist).

Samaaegset lerkanidipiini ja CYP3A4 inhibiitorite (nt ketokonasool, itrakonasool, ritonaviir, erütromütsiin, troleandomütsiin, klaritromütsiin) kasutamist tuleb vältida (vt lõik 4.3).

Tsüklosporiin

Lerkanidipiini ja tsüklosporiini koosmanustamisel on täheldatud mõlema ravimi plasmakontsentratsiooni suurenemist. Noortel tervetel täiskasvanutel läbiviidud uuring näitas, et kui tsüklosporiini manustati 3 tundi pärast lerkanidipiini manustamist, siis lerkanidipiini plasmakontsentratsioon ei muutunud, tsüklosporiini AUC suurenes aga 27%. Lerkanidipiini ja tsüklosporiini koosmanustamine viis aga lerkanidipiini plasmakontsentratsiooni kolmekordse tõusu ja tsüklosporiini AUC suurenemiseni 21% võrra.

Tsüklosporiini ja lerkanidipiini ei tohi koos manustada (vt lõik 4.3).

Geripruut või greipfruudi mahl

Nagu teised dihidropüridiini derivaadid, on ka lerkanidipiin tundlik metabolismi inhibeerimise suhtes greipfruudi või greipfruudi mahla toimel, mis toob kaasa tema süsteemse biosaadavuse suurenemise ja hüpotensiivse toime tugevnemise. Lerkanidipiini ei tohi võtta koos greipfruudi või greipfruudi mahlaga (vt lõik 4.3).

Samaaegne kasutamine pole soovitatav

CYP3A4 indutseerijad

Lerkanidipiini manustamisel koos CYP3A4 indutseerijatega, nagu krambivastased ravimid (nt fenütoiin, fenobarbitaal, karbamasepiin) ja rifampitsiin, peab olema ettevaatlik, kuna lerkanidipiini antihüpertensiivne toime võib väheneda ja vererõhku tuleb kontrollida tavalisest sagedamini (vt lõik 4.4).

Alkohol

Alkoholi tarvitamist tuleb vältida, kuna see võib tugevdada vasodilatatsiooni põhjustavate antihüpertensiivsete ravimite toimet (vt lõik 4.4).

Ettevaatusabinõud sh annuse kohandamine

CYP3A4 substraadid

Ettevaatlik tuleb olla lerkanidipiini kasutamisel koos teiste CYP3A4 substraatidega, nagu terfenadiin, astemisool, III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon, kinidiin, sotalool).

Midasolaam

20 mg lerkanidipiini manustamisel koos peroraalse midasolaamiga eakatele vabatahtlikele suurenes lerkanidipiini imendumine ligikaudu 40%, samas imendumise kiirus vähenes (maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg t_{\max} pikenes 1,75 tunnilt 3 tunnini). Midasolaami kontsentratsioon ei muutunud.

Metoprolool

Lerkanidipiini manustamisel koos β -blokaator metoprolooliga, mis elimineeritakse peamiselt maksa kaudu, metoprolooli biosaadavus ei muutunud, samal ajal kui lerkanidipiini biosaadavus vähenes 50%. See efekt võib olla tingitud β -blokaatorite poolt põhjustatud maksa verevarustuse vähenemisest ja võib seetõttu esineda ka teiste selle grupi ravimite puhul. Järelikult võib lerkanidipiini ohutult kasutada koos β -adrenoretseptorite blokaatoritega, kuid vajalik võib olla annuse korrigeerimine.

Digoksiin

20 mg lerkanidipiini manustamisel patsientidele, kes said pikaajalist ravi β -metüüldigoksiiniga, farmakokineetilisi koostoimeid ei ilmnenu. Siiski täheldati digoksiini C_{\max} suurenemist keskmiselt 33%, samal ajal AUC ja renaalne kliirens ei muutunud oluliselt. Samaaegset digoksiinravi saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida digoksiinimürgistuse kliiniliste nähtude suhtes.

Koosmanustamine teiste ravimitega

Fluoksetiin

Vabatahtlikel (vanus 65±7 aastat) läbi viidud koostoime uuringus fluoksetiiniga (CYP2D6 ja CYP3A4 inhibiitor) ei täheldatud kliiniliselt olulisi muutusi lerkanidipiini farmakokineetikas.

Tsimetidiin

Tsimetidiini samaaegne manustamine annuses 800 mg ööpäevas ei põhjusta olulisi muutusi lerkanidipiini plasmakontsentratsiooni väärtustes, suuremate annuste kasutamisel peab aga olema ettevaatlik, kuna lerkanidipiini biosaadavus ja hüpotensiivne toime võivad suurenedada.

Simvastatiin

Kui lerkanidipiini 20 mg annust manustati korduvalt koos 40 mg simvastatiiniga, siis lerkanidipiini AUC oluliselt ei muutunud, samal ajal kui simvastatiini AUC suurenes 56% ja tema aktiivse metaboliidi β-hüdroksühappe AUC 28%. Tõenäoliselt ei oma need muutused kliinilist tähtsust. Koostoimeid ei ole oodata, kui lerkanidipiini manustatakse hommikul ja simvastatiini õhtul, nagu selle ravimi puhul näidustatud.

Diureetikumid ja AKE inhibiitorid

Lerkanidipiini on ohutult kasutatud koos diureetikumide ja AKE inhibiitoritega.

Teised vererõhku mõjutavad ravimid

Nagu kõigi antihüpertensiivsete ravimite puhul, suureneb hüpotensiivne toime lerkanidipiini kasutamisel koos teiste vererõhku mõjutavate ravimitega nagu alfablokaatorid kuseteede sümptomite raviks, tritsüklilised antidepressandid, neuroleptikumid. Samaaegsel kortikosteroidide kasutamisel võib vastupidiselt hüpotensiivne toime väheneda.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Andmed lerkanidipiini kasutamise kohta rasedatel naistel puuduvad. Loomuuringud pole näidanud teratogeenset toimet (vt lõik 5.3), aga seda on näidanud teiste dihüdropüridiinide kasutamine. Lerkanidipiini pole raseduse ajal ega fertiilses eas naistel ilma kontratseptsiooni vahendi kasutamiseta soovitatav.

Imetamine

Lerkanidipiini või tema metaboliitide eritumine rinnapiima pole teada, aga riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Lerkanidipiini ei tohi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Kliinilised andmed lerkanidipiini kohta puuduvad. Kaltsiumikanalite blokaatorite kasutamisel on mõnel patsiendil teatatud pöörduvatest biokeemilistest muutustest spermatoosidi peas, mis võivad kahjustada viljakust. Juhtudel, kus korduv *in-vitro* viljastamine pole olnud edukas ja teised selgitused on välistatud võib põhjusena kaaluda kaltsiumikanali blokaatori kasutamist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Lercapin mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Siiski peab olema ettevaatlik, kuna võivad tekkida pearinglus, jõuetus, väsimus ja harva unisus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Lerkanidipiini ohutust annuses 10mg...20mg üks kord ööpäevas on hinnatud topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus (1200 patsienti kasutasid lerkanidipiini ja 603 patsienti

platsebot) ja kontrolliga ning ilma kontrollita pikaajalises kliinilises uuringus 3676 patsiendiga, milles hüpertensiooniga patsiendid kasutasid lerkanidipiini.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, millest teatati kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt olid: perifeersed tursed, peavalu, näoõhetus, tahhükardia ja palpitatsioonid.

Tabelis toodud kõrvaltoimete loetelu

Alltoodud tabelis on toodud kõrvaltoimed, millest on teatatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt üle maailma ning millel on vähemalt teoreetiline põhjuslik seos ravimi võtmisega, esinemissagedust MedDRA organsüsteemi klassifikatsiooni järgi kõrvaltoimete esinemissageduse järjekorras: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoimed on toodud igas sageduse grupis vastavalt nende tõsidusastme kahanevale järjestusele.

MedDRA organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Immuunsüsteemi häired			ülitundlikkus-reaktsioonid	
Närvisüsteemi häired	peavalu	pearinglus,	unisus, minestamine	
Südame häired	tahhükardia, palpitatsioonid		stenokardia	
Vaskulaarsed häired	näoõhetus	hüpotensioon		
Seedetrakti häired		düspepsia, ülakõhuvalu, iiveldus	oksendamine, kõhulahtisus	igemete hüpertroofia ¹ , hägune peritoneaalvedelik ¹
Maksa ja sapiteede häired				seerumi transaminaasid tõusnud ¹
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		lööve, pruuritus	urtikaaria	angioödeem ¹
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		lihaskramplikus		
Neerude ja kuseteede häired		polüuuria	pollakiuuria	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	perifeerne turse	asteenia, väsimus	valu rinnus	

¹ ülemaailmselt turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Lerkanidipiini platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes oli perifeersete tursete esinemine 10...20 mg lerkanidipiiniga 0,9%, platseeboga 0,83%. Kogu uuringu populatsioonis oli esinemissagedus kuni 2% sh pikaajalised kliinilised uuringud.

Lerkanidipiin ei mõjuta ebasoodsalt veresuhkru taset ega lipiidide sisaldust seerumis.

Mõned dihidropüridiinid võivad harva põhjustada prekardiaalset valu või stenokardiat. Väga harvadel juhtudel võivad juba olemasoleva stenokardiaga patsiendid kogeda haigushoogude sagenemist, kestuse pikenedamist või ägenemist. Üksikjuhtudel on täheldatud müokardiinfarkti.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Turuletulekujärgselt on lerkanidipiini kasutamisel teatatud mõnest üleannustamisjuhust annusevahemikus 30...40 mg kuni 800 mg sh teatised suitsiidikatsete kohta.

Sümptomid

Nagu ka teiste dihidropüridiinide puhul võib lerkanidipiini üleannustamine põhjustada ulatuslikku perifeerset vasodilatatsiooni märkimisväärse hüpotensiooni ja reflektorse tahhükardiaga. Siiski, väga suurte annuste puhul võib perifeerne selektiivsus kaduda, põhjustades bradükardia ja negatiivse inotroopse toime. Kõige sagedasemad üleannustamisega seostatud kõrvaltoimed on hüpotensioon, pearinglus, peavalu ja palpitatsioonid.

Käsitlus

Kliiniliselt oluline hüpotensioon nõuab aktiivset kardiovaskulaarset toetavat ravi sh sagedast südame ja hingamisfunktsiooni jälgimist, jäsemete tõstmist kõrgemale ja tähelepanu tsirkuleeriva vedeliku mahule ning uriinikogusele.

Arvestades lerkanidipiini pikaajalist farmakoloogilist toimet, tuleb üleannustamise korral patsiendi kardiovaskulaarset seisundit jälgida vähemalt 24 tunni jooksul. Kuna see ravim on suure valguseonduvusega, pole dialüüs tõenäoliselt efektiivne. Patsiente, kellel on mõõdukas kuni raske mürgistus, tuleb jälgida intensiivravi korras.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: peamiselt vaskulaarse toimega selektiivsed kaltsiumikanali blokaatorid, dihidropüridiini derivaadid

ATC-kood: C08CA13

Toimemehhanism

Lerkanidipiin on dihidropüridiinirea kaltsiumikanalite blokaator, mis inhibeerib kaltsiumioonide transmembraanset voolu südamelihase- ja silelihasrakkudesse. Tema antihüpertensiivse toime mehhanism seisneb otseses veresoonte silelihaseid lõõgastavas toimes, vähendades seeläbi üldist perifeerset vastupanu.

Farmakodünaamilised toimed

Hoolimata lühikesest poolväärtusajast plasmas, on lerkanidipiinil pikaajaline antihüpertensiivne toime suure seonduvuse tõttu lipiidmembraaniga. Kõrge vaskulaarse selektiivsuse tõttu puudub lerkanidipiinil negatiivne inotroopne toime.

Kuna lerkanidipiinvesinikkloriidi esile kutsutud vasodilatatsioon tekib järk-järgult, on hüpertensiivsetel patsientidel harva täheldatud ägedat hüpotensiooni koos reflektorse tahhükardiaga.

Nagu ka teiste asümmeetriliste 1,4-dihüdropüridiini derivaatide puhul, on lerkaniidipiini antihüpertensiivne toime tingitud peamiselt tema (S)-enantiomeerist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Lerkaniidipiini kliinilist efektiivsust ja ohutust annusevahemikus 10...20 mg üks kord ööpäevas, on hinnatud platseebokontrolliga kliinilistes topeltpimeuuringutes (1200 patsienti võtsid lerkaniidipiini ja 603 patsienti platseebot) ning kontrolliga ja ilma kontrollita pikaajalistes kliinilistes uuringutes kokku 3676 hüpertensiivsel patsiendil.

Enamik uuringuid on läbiviidud kerge kuni mõõduka essentsiaalse hüpertensiooniga patsientidel (sh eakad ja diabeedi patsiendid), kes kasutasid kas ainult lerkaniidipiini või kombinatsioonis AKE inhibiitorite, diureetikumide või beetablokaatoritega.

Lisaks kliinilist näidustust toetavatele kliinilistele uuringutele on läbi viidud ka väiksemaid kontrollimata, kuid randomiseeritud uuringuid ägeda hüpertensiooniga patsientidel (keskmine \pm SD diastoolne vererõhk 114,5 \pm 3,7mmHg), mis on näidanud, et 25-st patsiendist, kes kasutasid lerkaniidipiini 20 mg-ses annuses, normaliseerus vererõhk 40% patsientidest ja 56% 25-st patsiendist, kes kasutasid lerkaniidipiini annuses 10 mg kaks korda päevas.

Randomiseeritud, platseebokontrolliga topeltpimeuuringus isoleeritud süstoolse hüpertensiooniga patsientidel oli lerkaniidipiinvesinikkloriid tõhus süstoolse vererõhu langetamisel keskmistelt algväärtustelt 172,6 \pm 5,6 mmHg väärtusteni 140,2 \pm 8,7 mmHg.

Lapsed

Lastel pole kliinilisi uuringuid läbiviidud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast 10...20 mg lerkaniidipiini suu kaudu manustamist imendub lerkaniidipiinvesinikkloriid täielikult, maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub umbes 1,5...3 tundi (vastavad väärtused 3,30 ng/ml \pm 2,09 ja 7,66 ng/ml \pm 5,90) pärast manustamist.

Lerkaniidipiini kahel enantiomeeril on sarnane plasmakontsentratsiooni profiil: maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg on sama, maksimaalne plasmakontsentratsioon ja AUC on (S)-enantiomeeri puhul keskmiselt 1,2 korda kõrgemad. Kahe enantiomeeri eliminatsiooni poolväärtusajad on põhimõtteliselt ühesugused. Ei ole täheldatud enantiomeeride vastastikust üleminekut *in vivo*.

Ulatusliku esmase maksapassaaži tõttu on suu kaudu täis kõhuga manustatud lerkaniidipiini absoluutne biosaadavus ligikaudu 10%, vähenedes 1/3 võrra manustamisel tervetele vabatahtlikele tühja kõhuga.

Lerkaniidipiini suukaudne biosaadavus suureneb 4 korda juhul, kui LERCAPINI manustatakse kuni 2 tunni jooksul pärast rasvarohket einet. Järelikult tuleb ravimit manustada enne sööki.

Jaotumine

Jaotumine plasmast kudedesse ja organitesse on kiire ja ulatuslik.

Lerkaniidipiini seonduvus plasmavalkudega ületab 98%. Kuna raskete neeru- või maksafunktsiooni häirete korral on plasmavalkude tase vähenenud, võib suurendada ravimi vaba fraktsiooni osakaal.

Biotransformatsioon

Lerkaniidipiinvesinikkloriid metaboliseeritakse suurel määral CYP3A4 poolt; muutumatu kujul ei sisaldu ravimit ei uriinis ega väljaheites. Ravim muudetakse valdavalt inaktiivseteks metaboliitideks ja umbes 50% annusest eritub uriiniga.

In vitro katsed inimese maksa mikrosoomidega on näidanud mõningast CYP3A4 ja CYP2D6 inhibeerimist lerkaniidipiini poolt, kui kontsentratsioon on vastavalt 160- ja 40-kordne, võrreldes kontsentratsiooniga, mis plasmas tekib peale 20 mg lerkaniidipiini manustamist.

Koostoime uuringud inimestel on näidanud, et lerkaniidipiini manustamine ei mõjuta midasolaami (tüüpiline CYP3A4 substraat) või metoprolooli (tüüpiline CYP2D6 substraat)

plasmakontsentratsiooni. Seega ei ole tõenäoline, et lerkanidipiin inhibeeriks CYP3A4 ja CYP2D6 kaudu metaboliseeruvate ravimite biotransformatsiooni.

Eritumine

Eritumine toimub peamiselt biotransformatsiooni teel.

Keskmine terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on 8...10 tundi ja suure seonduvuse tõttu lipiidmembraaniga kestab terapeutiline toime 24 tundi. Korduva manustamise järgselt ravimi kuhjumist ei täheldatud.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Lerkanidipiinvesinikkloriidi suu kaudu manustamisel saavutatud plasmakontsentratsioon ei ole otseses proportsionaalses seoses annusega (mittelineaarne kineetika). Pärast 10, 20 või 40 mg manustamist oli täheldatud maksimaalsete plasmakontsentratsioonide suhe 1:3:8 ja kontsentratsiooni-aja kõvera aluste pindalade (AUC) suhe 1:4:18, mis viitab esmase maksapassaaži progresseeruvale küllastumisele. Järelikult suureneb biosaadavus annuse tõstmisel.

Patsientide erirühmad

Eakatel patsientidel ja kerge või keskmise raskusega neeru- või maksafunktsiooni kahjustuse korral oli lerkanidipiini farmakokineetika sarnane sellega, mida täheldati teistel patsientidel; raske neerufunktsiooni häirega või dialüüsi saavatel patsientidel oli ravimi kontsentratsioon plasmas suurenenud (umbes 70%). Keskmise raskusega ja raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on lerkanidipiini süsteemne biosaadavus tõenäoliselt suurenenud, kuna ravim metaboliseeritakse tavaliselt suurel määral maksas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilised andmed, mis põhinevad tavapärasel farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kantserogeensuse ja reproduktiivtoksilisuse uuringutel, ei näita inimesele erilist ohtu. Loomadel tehtud ravimi ohutuse farmakoloogilistes uuringutes ei ole terapeutiliste annuste kasutamisel ilmnenud mõju autonoomsele närvisüsteemile, kesknärvisüsteemile või seedetraktile.

Toimed, mida pikaajalistes uuringutes täheldati rottidel ja koertel, olid otseselt või kaudselt seotud kaltsiumikanali blokaatorite suurte annuste teadaolevate toimetega, peegeldades valdavalt ülemäärast farmakodünaamilist toimet.

Lerkanidipiinil ei ilmnenud genotoksilist ega kantserogeenset toimet.

Lerkanidipiin ei avaldanud mõju rottide viljakusele ja üldisele reproduktiivsele funktsioonile.

Rottidel ja küülikutel teostatud uuringutes ei täheldatud lerkanidipiini teratogeenset toimet, kuid rottidel põhjustasid ravimi suured annused implantatsiooniprotsessi häireid ja loote arengu aeglustumist.

Lerkanidipiinvesinikkloriid, mida manustati suures annuses (12 mg/kg/päevas) poegimise ajal, põhjustas düstookiat.

Lerkanidipiini ja/või selle metaboliitide jaotumist tiinetel loomadel ja nende eritumist rinnapiima ei ole uuritud.

Toksilisuse uuringutes ei ole metaboliite eraldi uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat,
Mikrokristalliline tselluloos,
Naatriumtärklisglükolaat,
Povidoon K30,
Magneesiumstearaat.

Tableti katte segu:

Hüpromelloos,
Talk,
Titaandioksiid (E171),
Makrogool 6000,
Raudoksiid (E172).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lercapin 10 mg:

7, 14, 28, 35, 50, 56, 60, 90, 98 või 100 tabletti Al/PVC blisterpakendis.

Lercapin 20 mg:

7, 14, 28, 35, 42, 50, 56, 60, 90, 98 või 100 tabletti Al/PVC blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare

L-1611 Luxembourg

Lukseburg

8. MÜÜGILOA NUMBER

Lercapin 10 mg: 371502

Lercapin 20 mg: 510906

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Lercapin 10 mg:

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.02.2002

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.01.2012

Lercapin 20 mg:

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.03.2006

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.03.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juunis 2021