

## PRODUKTRESUMÉ

### 1 LÄKEMEDLETS NAMN

ZANIDIP 10 och 20 mg filmdragerade tabletter

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Zanidip 10 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller lerkanidipinhydroklorid 10 mg, vilket motsvarar 9,4 mg lerkanidipin.

Zanidip 20 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller lerkanidipinhydroklorid 20 mg, vilket motsvarar 18,8 mg lerkanidipin.

Beträffande hjälpämnen se 6.1.

### 3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

10 mg: Gula, runda, bikonvexa tabletter med en skåra på ena sidan.

20 mg: Rosa, runda, bikonvexa tabletter med en skåra på ena sidan.

### 4 KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Zanidip är indicerat för behandling av lätt till måttlig essentiell hypertoni.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Den rekommenderade dosen är 10 mg peroralt en gång dagligen minst 15 minuter före måltid. Dosen kan ökas till 20 mg beroende på den enskilda patientens reaktion.

Dostitrering bör ske gradvis eftersom det kan ta omkring två veckor innan maximal antihypertensiv verkan uppnås.

I de fall där monoterapi med Zanidip inte ger tillfredsställande effekt kan det vara lämpligt att kombinera Zanidip med ett betareceptorblockerande läkemedel (atenolol), ett diuretikum (hydroklorotiazid) eller en ACE-hämmare (kaptopril eller enalapril).

Eftersom dosresponskurvan är brant med en plåtå vid doser mellan 20 och 30 mg är det osannolikt att man får en bättre effekt med högre doser medan riskerna för biverkningar ökar.

#### *Användning hos äldre personer:*

Försiktighet bör iakttas när man påbörjar behandling av äldre patienter, även om farmakokinetiska data och klinisk erfarenhet tyder på att den dagliga dosen inte behöver justeras.

#### *Användning hos barn:*

Zanidip bör tills vidare inte ges till barn och ungdomar, eftersom klinisk erfarenhet från patienter under 18 år saknas.

*Användning vid nedsatt njur- eller leverfunktion:*

Försiktighet bör iakttagas när behandling påbörjas hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion. Även om de doser som vanligen rekommenderas kan tolereras, bör dosökning till 20 mg dagligen ske försiktigt. Den blodtryckssänkande effekten kan vara förhöjd hos patienter med nedsatt leverfunktion, och dosen kan därför behöva justeras. Zanidip rekommenderas ej till patienter med gravt nedsatt lever- eller njurfunktion (GFR<30 ml/min).

#### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen lerkanidipin, andra dihydropyridinderivat eller något hjälpämne.
- graviditet och amning (se 4.6).
- kvinnor i fertil ålder om inte effektivt preventivmedel används.
- patienter med aortstenos.
- obehandlad hjärtsvikt.
- instabil angina pectoris.
- gravt nedsatt njur- eller leverfunktion.
- inom en månad efter hjärtinfarkt.
- Samtidigt intag av:
  - starka hämmare av CYP3A4 (se 4.5).
  - ciklosporin (se 4.5).
  - grapefruktjuice (se 4.5).

#### **4.4 Varningar och försiktighetsmått**

Försiktighet bör iakttagas när Zanidip används hos patienter med sick sinussyndrom (som ej har pacemaker). Försiktighet skall också iakttagas vid behandling av patienter med nedsatt vänsterkammarfunktion, även om kontrollerade hemodynamiska studier inte visat försämring av kammarfunktionen. Vissa kortverkande dihydropyridinderivat kan vara förenade med ökad kardiovaskulär risk hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom. Även om Zanidip är långtidsverkande skall försiktighet iakttagas vid behandling av dessa patienter.

Vissa dihydropyridinderivat kan i sällsynta fall orsaka bröstsmärta eller angina pectoris. I mycket sällsynta fall kan patienter som redan lider av angina pectoris drabbas av tätare, svårare eller mer långdragna attacker. Enstaka fall av hjärtinfarkt har rapporterats (se 4.8).

*Användning vid nedsatt njur- eller leverfunktion:*

Försiktighet bör iakttagas när behandling påbörjas hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion. Även om de doser som vanligen rekommenderas kan tolereras, bör dosökning till 20 mg dagligen ske med försiktighet. Den blodtryckssänkande effekten kan vara förhöjd hos patienter med nedsatt leverfunktion eller hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR<30 ml/min) (se 4.2), och dosen kan därför behöva justeras.

Zanidip rekommenderas ej till patienter med gravt nedsatt lever- eller njurfunktion (GFR<30 ml/min) (se 4.2).

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

CYP 3A4 inducerare som antiepileptika (t.ex. fenytoin, karbamazepin) och rifampicin kan reducera lerkanidipins plasmanivåer och därmed kan lerkanidipins effektivitet bli mindre än väntad.

1 tablett innehåller 30 mg laktos (Zanidip 10 mg) respektive 60 mg laktos (Zanidip 20 mg) och bör därför ej ges till patienter med total laktasbrist, galaktosemi eller glukos/galaktos malabsorptionssyndrom.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Det är känt att lerkanidipin metaboliseras via CYP 3A4 enzym och därför kan samtidig administrering av CYP 3A4 -hämmare och -inducerare interagera med lerkanidipins metabolism och eliminering.

Samtidig behandling med Zanidip och hämmare av CYP 3A4 (t.ex. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, erytromycin och troleandomycin) bör undvikas (se 4.3). En interaktionsstudie med en stark CYP 3A4 hämmare, ketokonazol, visade en avsevärd ökning i lerkanidipins plasmanivåer (en ökning med 15 gånger av AUC och 8 gånger av  $C_{max}$  för eutomer S-lerkanidipin).

Ciklosporin och lerkanidipin bör inte administreras samtidigt (se 4.3).

Ökade plasmanivåer av både lerkanidipin och ciklosporin har observerats efter samtidig tillförsel. En studie med unga, friska frivilliga har visat att när ciklosporin administrerades 3 timmar efter lerkanidipin ändrades inte lerkanidipins plasmanivåer, medan ciklosporins AUC ökade med 27%. Samtidig administrering av Zanidip och ciklosporin har dock orsakat en trefaldig ökning av lerkanidipins plasmanivåer och en 21% ökning av ciklosporins AUC.

Lerkanidipin bör inte tas tillsammans med grapefruktjuice (se 4.3).

Liksom andra dihydropyridinderivat är lerkanidipin känsligt för hämning av metabolismen orsakad av grapefruktjuice vilket leder till ökad systemisk tillgänglighet och ökad hypotensiv effekt.

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

Försiktighet bör iakttas när Zanidip administreras tillsammans med andra substrat till CYP 3A4, såsom terfenadin, astemizol, antiarytmika av klass III som amiodaron och kinidin.

Samtidig tillförsel av Zanidip och CYP 3A4 inducerare såsom antiepileptika (t.ex. fenytoin, karbamazepin) och rifampicin bör genomföras med försiktighet eftersom den antihypertensiva effekten kan minskas och blodtrycket bör övervakas oftare än normalt.

När Zanidip administrerades tillsammans med metoprolol, en beta-blockerare som elimineras huvudsakligen via levern, ändrades inte metoprolols biotillgänglighet medan lerkanidipins reducerades med 50%. Denna effekt kan bero på minskningen av blodflödet i levern som orsakas av beta-blockerare och kan därför uppstå med andra läkemedel i samma klass.

Följaktligen kan lerkanidipin administreras säkert tillsammans med beta-adrenoceptor blockerande läkemedel, men dosjustering kan krävas.

En interaktionsstudie med fluoxetin (en hämmare av CYP 2D6 och CYP 3A4) utförd på frivilliga i åldern 65 ±7 år gav ingen förändring av lerkanidipins farmakokinetik.

Samtidig tillförsel av en daglig dos cimetidin på 800 mg orsakar inga signifikanta förändringar av lerkanidipinnivåerna i plasma men försiktighet skall iakttagas vid högre doser eftersom biotillgängligheten och den blodtryckssänkande effekten hos lerkanidipin kan öka.

Samtidig tillförsel av 20 mg lerkanidipin hos patienter som under lång tid behandlades med  $\beta$ -metyldigoxin visade inga tecken på farmakokinetisk interaktion. Friska frivilliga fastande försökspersoner som behandlades med digoxin efter att ha fått en 20 mg dos lerkanidipin visade en genomsnittlig ökning med 33% i digoxins  $C_{max}$  medan AUC och njureliminering inte ändrades signifikant. Patienter som samtidigt behandlas med digoxin bör stå under noggrann klinisk observation för att upptäcka tecken på toxiska effekter av digoxin.

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

Samtidig administrering av 20 mg lerkanidipin till fastande friska frivilliga påverkade inte warfarins farmakokinetik.

Zanidip har använts tillsammans med diuretika och ACE-hämmare utan problem.

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

#### **4.6 Graviditet och amning**

Det finns inga data för lerkanidipin som tyder på teratogena effekter hos råttor och kanin. Fertiliteten hos råttor påverkades inte.

Klinisk erfarenhet av lerkanidipin under graviditet och amning saknas. Eftersom andra dihydropyridin-föreningar har visat sig vara teratogena hos djur bör Zanidip inte ges under graviditet eller till kvinnor i fertil ålder, om inte ett säkert preventivmedel används. Eftersom lerkanidipin är höggradigt lipofilt kan man förvänta sig att det passerar över i modersmjölk. Läkemedlet bör därför inte administreras till ammande kvinnor.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Klinisk erfarenhet med lerkanidipin tyder på att läkemedlet sannolikt inte påverkar förmågan att köra bil eller att använda maskiner. Försiktighet bör dock iakttagas eftersom patienten kan drabbas av yrsel, asteni, trötthet och i sällsynta fall somnolens.

#### **4.8 Biverkningar**

Ca 1,8% av patienter som behandlats med Zanidip har rapporterat biverkningar.

Tabellen nedan visar incidensen av de rapporterade biverkningar som kausalt skulle kunna härröra från behandlingen med Zanidip. Biverkningarna är grupperade enligt MedDRA organsystem, klassificeringen, och rankade efter frekvens (mindre vanliga, sällsynta).

Såsom visas i tabellen var de biverkningar som oftast rapporterats i kontrollerade kliniska prövningar huvudvärk, yrsel, perifera ödem, takykardi, palpitationer och "flushing". Dessa biverkningar rapporterades av mindre än 1% av patienterna.

MedDRA systemorganklass	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Mycket sällsynt (<1/10 000)	Överkänslighet
Psykiska störningar	Sällsynta (>1/10 000<1/1000)	Sömnighet
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanlig (>1/1000<1/100)	Huvudvärk: yrsel
Hjärtat	Sällsynt (>1/10 000<1/1000) Mindre vanlig (>1/1000<1/100)	Angina pectoris Takykardi Palpitationer
Blodkärl	Mindre vanlig (>1/1000<1/100) Mycket sällsynt (<1/10 000)	Flushing Synkope
Magtarmkanalen	Sällsynt (>1/10 000<1/1000)	Illamående; dyspepsi; diarré; buksmärta; kräkningar
Hud och subkutan vävnad	Sällsynt (>1/10 000<1/1000)	Hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Sällsynt (>1/10 000<1/1000)	Myalgi
Njurar och urinvägar	Sällsynta (>1/10 000<1/1000)	Polyuri
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanlig (>1/1000<1/100) Sällsynt (>1/10 000<1/1000)	Perifierat ödem Asteni; trötthet

Efter marknadsföring har spontan rapportering av följande mycket sällsynta (<1/10 000) biverkningar inkommit; gingival hypertrofi, reversibla ökningar av leverenzym (transaminaser) i serum, hypotoni, ökad urinfrekvens och bröstsmärtor.

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

Lerkanidipin tycks inte påverka blodsocker- eller serumlipidnivåer.

#### 4.9 Överdoser

Efter marknadsföring har tre fall av överdoseringar rapporterats 150 mg, 280 mg respektive 800 mg lerkanidipin, intaget i försök att begå självmord).

Dosnivå	Symtom	Behandling	Resultat
150 mg + obestämmd mängd alkohol	Sömnighet	Magsköljning Aktivt kol	Återhämtad

280 mg + 5,6 mg moxonidin	Kardiogen chock Svår myokardiell ischemi Måttlig njursvikt	Katekolaminer i hög dos Furosemid Digitalis Plasmavolymökare (parenteralt).	Återhämtad
800 mg	Kräkning Hypotoni	Aktivt kol Laxermedel Dopamin i.v.	Återhämtad

Man kan förvänta sig att Zanidip i likhet med andra dihydropyridinderivat vid överdosering orsakar perifer vasodilatation med markant hypotoni och reflex takyardi. Vid svår hypotoni, bradykardi och medvetlöshet erfordras cirkulatoriskt stöd. Vid bradykardi kan man ge atropin intravenöst.

Med hänsyn till lerkanidipins förlängda farmakologiska effekt är det viktigt att patientens kardiovaskulära status kontrolleras under minst 24 timmar efter överdosering. Det är inte känt om läkemedlet kan elimineras vid dialys. Eftersom läkemedlet är i hög grad lipofilt är det högst sannolikt att plasmanivåerna inte ger någon ledning beträffande riskperiodens längd och dialys är kanske inte effektivt.

## 5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:

Selektiv kalciumkanalblockerare med huvudsaklig vaskulär effekt

ATC kod: C08CA13

Lerkanidipin är en kalciumantagonist som tillhör gruppen dihydropyridinderivat och som hämmar det transmembrana inflödet av kalciumjoner till hjärtmuskler och glatt muskulatur. Dess antihypertensiva verkan beror på en direkt relaxerande effekt på glatt muskulatur i blodkärl som därigenom reducerar det totala perifera motståndet. Trots sin korta halveringstid har lerkanidipin en långvarig antihypertensiv verkan på grund av sin höga membranaffinitet och på grund av hög kärlselektivitet har läkemedlet inga negativa inotropa effekter.

Eftersom den vasodilatation som Zanidip framkallar sätter in gradvis, har akut hypotoni med reflex takyardi sällan observerats hos patienter med hypertoni.

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

I en liten okontrollerad randomiserad studie av patienter med svår hypertoni (medelvärde  $\pm$  S.D. för diastoliskt blodtryck  $114,5 \pm 3,7$  mm Hg) normaliserades blodtrycket hos 40 % av de 25 patienter som erhöll 20 mg Zanidip en gång om dagen och hos 56 % av 25 patienter som erhöll 10 mg två gånger om dagen. I en dubbelblind, randomiserad, kontrollerad studie mot placebo av patienter med enbart systolisk hypertoni sänkte Zanidip det systoliska blodtrycket från  $172,6 \pm 5,6$  mm Hg till  $140,2 \pm 8,7$  mm Hg.

## 5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Zanidip absorberas fullständigt efter peroral administrering av 10-20 mg och maximal plasmakoncentration  $\pm$  S.D.  $3,30 \pm 2,09$  ng/ml respektive  $7,66 \pm 5,90$  ng/ml uppnås cirka 1,5 - 3 timmar efter tillförel.

De två enantiomererna i lerkanidipin uppvisar en liknande plasmanivåprofil: tiden till maximal plasmakoncentration är densamma, maximal plasmakoncentration och arean under kurvan är i genomsnitt 1,2 gånger högre för (S)-enantiomeren och halveringstiden för de två enantiomerna är huvudsakligen densamma. Ingen omvandling "*in vivo*" av enantiomerer noterades.

På grund av den höga första passage metabolismen är den absoluta biotillgängligheten hos peroralt administrerat Zanidip till patienter vid samtidigt födointag ca 10% , men den reduceras till 1/3 när Zanidip administreras till friska frivilliga på fastande mage. Lerkanidipins perorala tillgänglighet ökar fyrfaldigt när Zanidip intas upp till två timmar efter en måltid med hög fetthalt. Därför bör Zanidip intas före måltider.

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

Bindningen av lerkanidipin till plasmaproteiner är över 98 %. Eftersom plasmaproteinnivåer är lägre hos patienter med gravt nedsatt njur- eller leverfunktion kan läkemedlets fria fraktion ökas i de patientgrupperna.

Zanidip metaboliseras i stor utsträckning av CYP 3A4. Modersubstansen har inte påvisats i urin eller feces. Medlet omvandlas huvudsakligen till inaktiva metaboliter och cirka 50 % av dosen utsöndras i urinen.

"*In vitro*" studier med humana levermikrosomer har visat att lerkanidipin visar en viss grad av hämning av CYP 3A4 och CYP 2D6 vid koncentrationer om 160 respektive 40 gånger högre än de som maximalt uppnåddes i plasma efter en dos på 20 mg.

Dessutom har interaktionsstudier på människa visat att lerkanidipin inte ändrar plasmanivåerna av midazolam, ett typisk CYP 3A4 substrat, eller metoprolol, ett typiskt CYP 2D6 substrat. Därför väntas inte hämning av biotransformation av läkemedel som metaboliseras via CYP 3A4 och CYP 2D6 av Zanidip vid terapeutiska doser.

Elimination sker huvudsakligen genom biotransformation.

Den terminala genomsnittliga halveringstiden på 8-10 timmar beräknades och den terapeutiska effekten varar i 24 timmar på grund av den höggradiga bindningen till lipidmembraner. Zanidip ackumulerades inte vid upprepad tillförel.

Peroral administrering av Zanidip leder till lerkanidipinnivåer i plasma som inte står i direkt proportion till dos (icke-linjär kinetik).

Efter 10, 20 eller 40 mg observerades toppkoncentrationer i plasma i förhållandena 1:3:8 och arean under kurvan för plasmakoncentration mot tid i förhållandena 1:4:18 vilket antyder en ökande mättnad av första passage metabolismen. Biotillgängligheten ökar därför när dosen höjs.

Lerkanidipin beter sig farmakokinetiskt på likartat sätt hos äldre patienter och patienter med lätt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion som hos den allmänna patientpopulationen. Patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller dialysberoende patienter uppvisade högre nivåer (ca 70 %) av läkemedlet. Hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion

ökar sannolikt den systemiska biotillgängligheten hos lerkanidipin eftersom läkemedlet i normala fall i stor utsträckning metaboliseras i levern.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Farmakologiska säkerhetsstudier på djur har inte påvisat någon inverkan på det autonoma nervsystemet, det centrala nervsystemet eller på gastrointestinal funktion vid doser som sänker blodtrycket.

De väsentliga effekter, som har iakttagits vid långtidstudier på råtta och hund över en längre period, hade direkt eller indirekt samband med de kända följderna av höga doser av kalciumantagonister, vilka huvudsakligen återspeglar en förstärkt farmakodynamisk aktivitet.

Lerkanidipin var inte genotoxiskt och det fanns inga tecken på karcinogena risker.

Fertilitet och generell reproduktionsförmåga hos råtta påverkades inte av behandling med lerkanidipin.

Det finns inga tecken på teratogena effekter hos råtta och kanin. Däremot orsakade höga doser lerkanidipin pre- och postimplantationsförluster samt fördröjd fosterutveckling hos råtta.

Vid tillförsel av lerkanidipinhydroklorid i hög dos (12 mg/kg/dag) under förlossning framkallades dystoci.

Det finns inga undersökningar av distribution av lerkanidipin och/eller dess metaboliter hos dräktiga djur eller av dessa ämnens utsöndring i modersmjölk.

Ingen separat utvärdering av metaboliter har gjorts i toxikologiska studier.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Tablettkärna:

laktosmonohydrat

mikrokristallin cellulosa

natriumstärkelseglykolat

povidon K30

magnesiumstearat.

Filmdrageringen:

hypromellos

talk

titandioxid (E171)

makrogol 6000

järnoxid (E172)

### **6.2 Blandbarhet**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blisterförpackning av aluminium/ogenomskinlig PVC.

10mg: Förpackningar med 7, 14, 28, 35, 50, 56, 98 och 100 tabletter.

20 mg: Förpackningar med 7, 14, 28, 35, 42, 50, 56, 98 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

MEDA AB  
Box 906  
170 09 Solna

## **8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

10 mg: 13259  
20 mg: 19046

## **9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

10 mg: 1997-06-06/2006-03-22  
20 mg: 2003-08-22/2006-03-22

## **10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2006-07-04