

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Lerkanidipin Actavis 10 mg filmuhúðaðar töflur  
Lerkanidipin Actavis 20 mg filmuhúðaðar töflur

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver 10 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af lerkanidipínhydróklóríði, sem samsvarar 9,4 mg af lerkanidipíni.

Hver 20 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af lerkanidipínhydróklóríði, sem samsvarar 18,8 mg af lerkanidipíni.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Lerkanidipin Actavis 10 mg filmuhúðuð tafla: Mjólkursykureinhýdrat 30 mg

Lerkanidipin Actavis 20 mg filmuhúðuð tafla: Mjólkursykureinhýdrat 60 mg

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

Lerkanidipin Actavis 10 mg filmuhúðaðar töflur: Gular, kringlóttar, tvíkúptar 6,5 mm filmuhúðaðar töflur, með deiliskoru á annarri hliðinni og merktar með „L“ á hinni hliðinni.

Lerkanidipin Actavis 20 mg filmuhúðaðar töflur: Bleikar, kringlóttar, tvíkúptar 8,5 mm filmuhúðaðar töflur, með deiliskoru á annarri hliðinni og merktar með „L“ á hinni hliðinni.

Deiliskoran er eingöngu til þess að hægt sé að skipta töflunni svo auðveldara sé að kyngja henni en ekki til þess að skipta henni í jafna skammta.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Lerkanidipin Actavis er ætlað til meðferðar við vægum til meðal háum háþrýstingi (essential hypertension).

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 10 mg einu sinni á dag a.m.k. 15 mínútum fyrir mat. Auka má skammtinn upp í 20 mg eftir einstaklingsbundinni svörun hvers sjúklings.

Skammtabreytingar á að gera í skrefum þar sem liðið geta u.þ.b. 2 vikur þar til blóðþrýstingslækkandi áhrif lyfsins eru að fullu komin fram.

Sumir einstaklingar, sem ekki tekst að stilla með fullnægjandi hætti með einu blóðþrýstingslækkandi lyfi, gætu haft gagn af því að bæta lerkanidípíni við meðferð með betablokka (atenólól), þvagræsilyfi (hýdróklórtíazíði) eða angíótensín breytiensíma hemli (captopríl eða enalapríl).

Þar sem svörunarferill skömmtunar er brattur en stöðugur við skammtastærð milli 20 og 30 mg, er ólíklegt að verkun aukist við stærri skammta, en hætta er á auknum aukaverkunum.

#### *Aldraðir*

Þó gögn um lyfjahvörf og klínísk reynsla bendi ekki til að þörf sé á aðlögun skammtastærða á að gæta sérstakrar varúðar við upphaf meðferðar hjá öldruðum.

#### *Börn*

Ekki er mælt með notkun lerkanidípíns fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára þar sem ekki er nein klínísk reynsla af notkun þess hjá þeim.

#### *Skert starfsemi nýrna eða lifrar*

Gæta þarf sérstakrar varúðar þegar meðferð sjúklinga með meðal til alvarlega nýrna- eða lifrabolun er hafin. Þó þessir sjúklingar þoli hugsanlega venjulegan ráðlagðan skammt, þarf að fara varlega við aukningu skammta í 20 mg á dag. Blóðþrýstingslækkandi áhrif geta verið meiri hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi þannig að fyrir þá þarf að meta hvort aðlaga þurfi skammta.

Ekki má nota lerkanidípín fyrir sjúklinga með alvarlega lifrabílnun eða hjá sjúklingum með nýrnabilun (GFR < 30 ml/mín.) þar með talið sjúklinga sem eru í skilun (sjá kafla 4.3 og 4.4).

#### Lyfjagjöf

#### Til inntöku.

Töflurnar á að taka með vatni a.m.k. 15 mínútum fyrir mat, helst fyrir morgunmat.

Þetta lyf á ekki að gefa með greipaldin eða greipaldinsafa (sjá kafla 4.3 og 4.5).

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Hindrun á útflæði frá vinstri slegli.
- Ómeðhöndluð hjartaþröng (congestive cardiac failure).
- Óstöðug hjartaöng.
- Minna en mánuður frá stíflufleyg í hjartavöðva.
- Alvarlega skert lifrarstarfsemi.
- Alvarlega skert nýrnastarfsemi (GFR < 30 ml/min), þar með talið sjúklinga sem eru í skilun.
- Samhliðanotkun með:
  - Sterkum CYP3A4 hemlum (sjá kafla 4.5),
  - ciclosporíni (sjá kafla 4.5),
  - greipaldin eða greipaldinsafa (sjá kafla 4.5).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### *Gangráðsveiklun (sick sinus syndrome)*

Gæta þarf sérstakrar varúðar þegar lerkanidípín er notað hjá sjúklingum með gangráðsveiklun (ef þeir eru ekki með hjartagangráð).

#### *Vanstarfsemi vinstri slegils*

Þó blóðflæði rannsóknir hafi ekki sýnt neina skerðingu á sleglavirkni, þarf einnig að gæta varúðar hjá sjúklingum með vanvirkni í vinstri slegli.

#### *Blóðþurrð*

Ábendingar hafa komið fram um að aukin áhætta fyrir hjarta- og æðakerfi hjá sjúklingum með blóðþurrðar hjartasjúkdóma gæti tengst sumum skammvirkum díhýdrópyridínunum. Þó lerkanidípín sé langvirkir þarf aðgát við meðhöndlun þeirra sjúklinga.

Sum díhýdrópyridín geta í einstöku tilfellum valdið hjartasvæðisverk eða hjartaöng. Örsjaldan finna sjúklingar, sem eru með hjartaöng fyrir, fyrir aukinni tíðni slíkra kasta, að þau vari lengur eða verði alvarlegri. Einangruð tilfelli stíflufleygs í hjartavöðva geta komið fram (sjá kafla 4.8).

#### *Sjúklingar með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi*

Gæta þarf sérstakrar varúðar við meðferð sjúklinga með miðlungi skerta til alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Þrátt fyrir að venjulegur ráðlagður skammtur, 10 mg á dag, þolist, þarf að fara varlega við aukningu skammta í 20 mg á dag.

Blóðþrýstingslækkandi áhrif geta verið meiri hjá sjúklingum með miðlungi skerta lifrarstarfsemi þannig að fyrir þá þarf að meta hvort aðlaga þurfi skammta.

Ekki má nota með lerkandípí fyrir sjúklinga með alvarlega skerta lifrar eða nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun  $\leq 30$  ml/mín.) (sjá kafla 4.2 og 4.3).

#### *Kviðskilun*

Lerkandípín hefur verið tengt myndun á skýjuðu kviðvatnsrennsli hjá sjúklingum í kviðskilun. Gruggið stafar af auknum þríglýseríðstyrk í kviðarholi. Þó að verkunarháttur sé óþekktur hefur gruggið tilhneigingu til að hverfa fljótlega eftir að töku lerkandípín er hætt. Það er mikilvægt að þekkja þessi einkenni þar sem skýjað frárennsli í kviðarholi getur verið rangt meðhöndlað sem smitandi kviðbólga með tilherandi óþarfa innlögn á sjúkrahús og sýklalyfjagjöf.

#### *CYP3A4 virkjar*

CYP3A4 virkjar eins og krampalyf (t.d. fenýtóín, fenóbarbítal, karbamazepín) og rifampicín geta lækkað plasmagildi lerkandípíns þannig að virkni þess verði minni en búast mátti við (sjá kafla 4.5).

#### *Áfengi*

Forðast á áfengi þar sem það getur aukið áhrif æðavíkkandi blóðþrýstingslyfja (sjá kafla 4.5).

#### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun lerkandípíns hjá börnum að 18 ára aldri.

#### Hjálparefni

##### *Mjólkursykureinhýdrat*

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

#### *Natríum*

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### **Frábendingar við samhliða notkun**

#### CYP3A4 hemlar

Vitað er að lerkandípín er umbrotið af CYP3A4 ensíminu þannig að samhliðanotkun CYP3A4 hemla getur haft áhrif á umbrot og brotthvarf lerkandípíns.

Rannsókn á milliverkunum við öflugan CYP3A4 hemil, ketoconazól, hefur leitt í ljós töluverða hækkun á plasmagildi lerkandípíns (15 falda stækkun á flatarmáli undir blóðþéttiferli (AUC) og 8 falda aukningu á  $C_{max}$  fyrir virkari handhverfu (eutomer) lerkandípíns, (S)-lerkandípíns). Forðast skal að ávísa lerkandípíns samhliða CYP3A4 hemlum (t.d. ketoconazóls, itraconazóls, ritonavirs, erytromycíns, troleandomycíns, clarithomycín) (sjá kafla 4.3).

#### Ciclosporín

Aukin plasmáþéttni bæði lerkandípíns og ciclosporíns hefur komið fram við samhliðagjöf.

Rannsókn með ungum hraustum sjálfboðaliðum sýndi að þegar ciclosporín var gefið 3 klst. eftir inntöku lerkandipíns, breyttist plasmagildi lerkandipíns ekki, en flatarmál undir blóðþéttiferli fyrir ciclosporín stækkaði um 27%. Samhliðagjöf lerkandipíns og ciclosporíns hefur hinsvegar valdið þrefaldri hækkun á plasmagildi lerkandipíns og 21% stækkun á flatarmál undir blóðþéttiferli fyrir ciclosporín. Ciclosporín og lerkandipín á ekki að gefa saman (sjá kafla 4.3).

#### Greipaldin eða greipaldinsafi

Eins og á við um önnur díhýdrópyridín er lerkandipín viðkvæmt fyrir hemlun umbrota með greipaldini eða greipaldinsafa, með tilheyrandi aukningu á aðgengi og auknum blóðþrýstingslækkandi áhrifum. Lerkandipín á ekki að gefa með greipaldin eða greipaldinsafa.

#### Ekki er mælt með samhliðanotkun

##### CYP3A4 virkjar

Fara þarf varlega í samhliðagjöf lerkandipíns og CYP3A4 virkja eins og krampalyfja (t.d. fenýtóins, fenóbarbítal, karbamazepíns) og rifampicíns þar sem blóðþrýstingslækkandi áhrif gætu verið minni. Fylgjast á sérstaklega vel með blóðþrýstingi (sjá kafla 4.4).

#### Áfengi

Forðast á áfengi vegna þess að það getur aukið áhrif æðavíkkandi blóðþrýstingslyfja (sjá kafla 4.4).

#### Varrúðarráðstafanir við skammtaaðlögun

##### CYP hvarfefni

Gæta þarf varúðar þegar lerkandipíni er ávísað ásamt öðrum hvarfefnum CYP3A4, s.s. terfenadíni, astemizol, lyfjum af flokki III við hjartsláttartruflunum s.s. amiodaron, quinidíni, sotaloli.

#### Midazolam

Þegar 20 mg af lerkandipíni voru gefin eldri sjálfboðaliðum ásamt midazolami í inntöku, jókst frásog lerkandipíns (um u.þ.b. 40%) og frásogshraði minnkaði ( $t_{max}$  seinkaði úr 1,75 í 3 klst.). Þéttni midazolams var óbreytt.

#### Metoprolol

Þegar lerkandipín var gefið samhliða metoprololi, beta-blokka sem umbrotar aðallega í lifur, var aðgengi metoprolols óbreytt en aðgengi lerkandipíns var minnkað um 50%. Þessi áhrif gætu verið vegna þess að beta-blokkar minnka blóðflæði um lifur og gætu því einnig orðið með öðrum lyfjum af þessum flokki. Skv. þessu ætti að vera öruggt að gefa lerkandipín með beta-blokkum en skammtastilling gæti verið nauðsynleg.

#### Digoxín

Þegar 20 mg af lerkandipíni voru gefin sjúklingum í langvarandi meðferð með b-metýldígoxíni komu ekki fram neinar lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir. Hins vegar sást meðal aukning um 33% á  $C_{max}$  fyrir digoxín, flatarmál undir blóðþéttiferli og útskilnaður um nýru breyttust ekki marktækt. Fylgjast þarf vel með klínískum merkjum um digoxín eitrun hjá sjúklingum í samhliða digoxín meðferð.

#### Samhliðanotkun með öðrum lyfjum

##### Fluoxetín

Rannsókn á milliverkunum við flúoxetín (CYP2D6 og CYP3A4 hemill), sem gerð var á sjálfboðaliðum á aldrinum  $65 \pm 7$  ára (meðaltal  $\pm$  staðalfrávik), sýndi engar klínískt markverðar breytingar á lyfjahvörfum lerkandipíns.

#### Cimetidín

Samhliðanotkun cimetidíns, 800 mg á dag, hefur ekki markverð áhrif á plasmagildi lerkandipíns. Gæta þarf varúðar við notkun stærri skammta því aðgengi og blóðþrýstingslækkandi áhrif lerkandipíns gætu aukist.

#### Simvastatín

Þegar 20 mg af lerkandipíni voru endurtekið gefin samhliða 40 mg af simvastatíni voru ekki

markverðar breytingar á flatarmáli undir blóðþéttniferli fyrir lerkaniðipín en flatarmálið var aukið um 56% fyrir simvastatín og fyrir virka myndefni þess, beta-hýdroxýsýru, um 28%. Ólíklegt er að slíkar breytingar hafi klíníská þýðingu. Ekki er búist við neinum milliverkunum þegar lerkaniðipín er gefið að morgni og simvastatín að kvöldi, eins og ráðlagt er með þessi lyf.

#### Þvagræsislyf og ACE hemlar

Lerkaniðipín hefur verið gefið með þvagræsilyfjum og ACE hemlum án óæskilegra milliverkana.

#### Önnur lyf sem hafa áhrif á blóðþrýsting

Eins og á við um öll blóðþrýstingslækkandi lyf, geta komið fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif þegar lerkaniðipín er gefið ásamt öðrum lyfjum sem hafa áhrif á blóðþrýsting, svo sem alfablokkara til meðferðar á þvagræaeinkennum, þríhringlaga þunglyndislyf, sefandi lyf. Þvert á móti getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum við samhliðanotkun barkstera.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

#### Meðganga

Ekki eru til nein gögn um notkun lerkaniðipíns hjá þunguðum konum.

Gögn úr dýratilraunum (non-clinical data) benda ekki til vansköpunarvaldandi áhrifahjá dýrum (sjá kafla 5.3). Vegna þess að önnur díhýdrópyridínsambönd hafa reynst vansköpunarvaldandi hjá dýrum, á ekki að gefa þunguðum konum eða konum á barneignaaldri lerkaniðipín nema notaðar séu virkar getnaðarvarnir.

#### Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort lerkaniðipín/umbrotsefni skiljist út í brjóstamjólki. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungabörn. Ekki skal nota lerkaniðipín meðan á brjóstagjöf stendur.

#### Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um lerkaniðipín. Greint hefur verið frá afturkræfum lífefnfræðilegum breytingum á höfði sæðisfrumna sem geta skert frjósemi hjá sumum sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með gangalokum. Í þeim tilfellum þar sem endurtekin glasafrjóvgun er misheppnuð og þar sem ekki er hægt að finna aðra skýringu, skal íhuga möguleika á kalsíumgangalokum sem orsök.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Lerkaniðipín Actavis hefur lítiláhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Þó þarf að gæta varúðar því svimi, þreyta, magnleysi og í einstöku tilfellum syfja geta komið fyrir.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á öryggi

Öryggi lerkaniðipíns í 10-20 mg skammti einu sinni á sólarhring hefur verið metið í tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu (þar sem 1200 sjúklingar fengu lerkaniðipín og 603 sjúklingar fengu lyfleysu) og langtímarannsóknum með virkum samanburði á samtals 3676 háþrýstingssjúklingum sem fengu lerkaniðipín.

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt hefur verið um í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu eru: bjúgur í útlimum, höfuðverkur, roði, hraðtaktur og hjartsláttarónot.

#### Tafla yfir aukaverkanir

Í töflunni hér að neðan eru aukaverkanir sem greint hefur verið frá í klínískum rannsóknum og í alþjóðlegri reynslu eftir markaðssetningu þar sem líklegt orsakasambandi er til staðar eftir MedDRA líffæraflokkun og tíðni: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10,000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðnisflokks eru aukaverkanirnar sem komu fram í röð eftir minnkandi alvarleika.

| MedDRA<br>Líffæraflokkun                                   | Algeng                         | Sjaldgæf                                   | Mjög sjaldgæf          | Tíðni ekki<br>þekkt                                                                  |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Ónæmiskerfi                                                |                                |                                            | Ofnæmi                 |                                                                                      |
| Taugakerfi                                                 | Höfuðverkur                    | Sundl                                      | Svefndrungi<br>Yfirlið |                                                                                      |
| Hjarta                                                     | Hraðtaktur<br>Hjartsláttarónot |                                            | Hjartaöng              |                                                                                      |
| Æðar                                                       | Andlitsroði                    | Lágþrýstingur                              |                        |                                                                                      |
| Meltingarfæri                                              |                                | Meltingartruflanir<br>Ógleði<br>Kviðverkir | Uppköst<br>Niðurgangur | Ofþykknun<br>tanngóms <sup>1</sup><br>Skýjað frárennsli<br>í kviðarholi <sup>1</sup> |
| Lifur og gall                                              |                                |                                            |                        | Aukning á<br>transamínasa í<br>sermi <sup>1</sup>                                    |
| Húð og undirhúð                                            |                                | Útbrot<br>Klái                             | Ofsakláði              | Ofnæmisbjúgur <sup>1</sup>                                                           |
| Stoðkerfi og<br>stoðvefur                                  |                                | Vöðvaverkir                                |                        |                                                                                      |
| Nýru og þvaggfæri                                          |                                | Ofsamiga                                   | Tíð þvagliát           |                                                                                      |
| Almennar<br>aukaverkanir og<br>aukaverkanir á<br>íkomustað | Útlægur búgur                  | Þröttleysi<br>Þreyta                       | Verkur fyrir brjósti   |                                                                                      |

<sup>1</sup>aukaverkanir sem koma úr fyrirvaralausum tilkynningum eftir markaðssetningu um allan heim

#### Lýsing á völdum aukaverkunar

Í klínískum samanburðarrannsóknun með lyfleysu var tíðni útlægs búgs 0,9% með lerkaniðipíni 10-20 mg og 0,83% með lyfleysu. Þessi tíðni náði 2% í heildarrannsóknarþýðinu að meðtöldum klínískum langtímarannsóknun. Lerkaniðipín virðist ekki hafa neikvæð áhrif á blóðsykur eða blóðfitu í sermi. Sum díhýprópýridín geta í sjaldgæfum tilvikum leitt til hjartasvæðisverkjar eða hjartaangar. Örsjaldan geta sjúklingar með fyrirliggjandi hjartaöng fundið fyrir aukinni tíðni, lengd eða alvarleika þessara kasta. Einstök tilvik hjartadreps geta komið fram.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## 4.9 Ofskömmun

Eftir markaðssetningu lerkaniðipíns var greint frá nokkrum tilfellum ofskömmunar frá 30-40 mg og upp í 800 mg, þar með talið sjálfsvígstilraunir.

#### Einkenni

Eins og á við um önnur díhýdrópýridín má búast við að ofskömmun lerkaniðipíns valdi verulegri útæðavíkkun með miklum lágþrýstingi og viðbragðshraðslætti. Við mjög stóra skammta getur hins vegar útlæg sértækni glatast sem veldur hægslætti og neikvæðum áhrifum á samdráttarkraft hjartans. Algengustu aukaverkanirnar sem tengjast ofskömmun hafa verið lágþrýstingur, sundl, höfuðverkur og hjartsláttarónot.

### Meðferð

Klínískt marktækur lágþrýstingur krefst virks stuðnings við hjarta- og æðakerfið, þar með talið náíð eftirlit með starfsemi hjarta og öndunar, hækkun á útlimum og að fylgst sé með vökvamagni í blóðrás og þvagframleiðslu. Vegna langvarandi lyfjafræðilegra áhrifa lerkanidípíns er nauðsynlegt að fylgst sé með ástandi hjarta- og æðakerfis í a.m.k. 24 klst. hjá sjúklingum. Þar sem lyfið hefur hefur mikla próteinbindingu er ólíklegt að skilun skili árangri. Fylgjast skal strangt með sjúklingum þar sem búist er við miðlungs til alvarlegri eitrun.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Sérhæfðir kalsíumgangalokar með aðalverkun á æðar, díhýdrópyridín afleiður, ATC flokkur: C08CA13.

#### Verkunarháttur

Lerkanidipín er kalsíumblokki í díhýdrópyridín flokknum og blokkar innflæði kalsíums yfir frumuhimnur í hjarta og sléttum vöðvum. Blóðþrýstingslækkandi verkun þess er vegna beinna slakandi áhrifa á slétta vöðva í æðum, sem minnkar útlæga mótstöðu.

#### Lyfhrif

Þrátt fyrir stuttan lyfjahvarfa helmingunartíma í plasma hefur lerkanidipín langan verkunartíma vegna hins háa fitusæknistuðuls þess og er einnig laust við neikvæð áhrif á samdráttarhæfni hjartans vegna sértækni á æðar.

Þar sem æðavíkkandi áhrif lerkanidípíns koma hægt fram í byrjun, kemur bráður lágþrýstingur með viðbragðshraðslætti mjög sjaldan fram hjá sjúklingum með háþrýsting.

Eins og á við um önnur ósamhverf 1,4-dihýdrópyridín er blóðþrýstingslækkandi virkni lerkanidípíns að mestu vegna (S)-handhverfu þess.

#### Klínísk verkun og öryggi

Klínísk verkun og öryggi lerkanidípíns í 10-20 mg skammti einu sinni á sólarhring hefur verið metið í tvíblindum, klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu (þar sem 1200 sjúklingar fengu lerkanidipín og 603 sjúklingar fengu lyfleysu) og í langtíma klínískum rannsóknum með virkum samanburði og án samanburðar á samtals 3676 háþrýstingssjúklingum.

Flestar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á sjúklingum með vægan til miðlungs alvarlegan háþrýsting (þar með talið öldruðum og skjúklingum með sykursýki) sem fá lerkanidipín eitt og sér eða ásamt ACE hemlum, þvagræsislyfjum eða beta-blokkum.

Til viðbótar við klínískar rannsóknir til stuðnings meðferðarábendingum, hafa verið gerðar litlar, óstýrðar en slembiraðaðar rannsóknir á áhrifum lerkanidípíns á sjúklinga með alvarlegan háþrýsting (þanbils blóðþrýstingur  $114,5 \pm 3,7$  mmHg (meðaltal  $\pm$  staðalfrávik)). Þær sýndu að blóðþrýstingur varð eðlilegur hjá 40% af 25 sjúklingum á 20 mg skammti á dag og hjá 56% af 25 sjúklingum á 10 mg skammti tvisvar á dag. Í tvíblindri, slembiraðaðri, lyfleysumiðaðri rannsókn á sjúklingum með einangraðan slagbils háþrýsting kom fram að lerkanidipín var virkt við lækkun slagbilsþrýstings frá meðal upphafsgildi  $172,6 \pm 5,6$  mmHg í  $140,2 \pm 8,7$  mmHg.

#### Börn

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á börnum.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásög

Lerkanidipín er að fullu frásogað eftir inntöku á 10 mg og 20 mg og hámarksgildi í plasma, 3,30 ng/ml  $\pm$  2,09 staðalfrávik og 7,66 ng/ml  $\pm$  5,90 staðalfrávik, er náð 1,5 til 3 klst. eftir inntöku.

Báðar handhverfur lerkanidipíns sýna svipaða hegðun hvað varðar plasmagildi: Tími þar til hámarksþéttni er náð er sá sami, hámarksþéttni í plasma og flatarmál undir blóðþéttiferli eru að meðaltali 1,2 sinnum hærri fyrir (S)-handhverfuna og helmingunartími brotthvarfs beggja handhverfa er nánast sá sami. Engin *in vivo* víxlun milli handhverfa hefur komið fram.

Þar sem fyrstu umferðar umbrot eru mikil er nýting lerkanidipíns við inntöku hjá sjúklingum sem ekki eru fastandi u.þ.b. 10%, þó það minnki í 1/3 þegar það er gefið heilsuhraustum fastandi sjálfbóðaliðum.

Aðgengi lerkanidipíns eykst fjórfalt þegar það er tekið inn allt að 2 klst. eftir fituríka máltíð. Skv. því á að taka lerkanidipín fyrir mat.

### Dreifing

Dreifing úr plasma út í vefi og líffæri er hröð og mikil.

Próteinbinding lerkanidipíns er yfir 98%. Þar sem próteingildi í plasma eru lækkuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi, gæti hlutfallið af fríu lerkanidipíni verið aukið.

### Umbrot

Lerkanidipín er að miklu leyti umbrotið af CYP3A4; ekkert finnst af móðurlyfinu í þvagi eða hægðum. Lyfinu er aðallega breytt í óvirk umbrotsefni og u.þ.b. 50% af skammti er skilið út með þvagi.

*In vitro* tilraunir með lifrarfrymisnet manna hafa leitt í ljós að lerkanidipín sýnir nokkra hemlun á CYP3A4 og CYP2D6, við 160-falda þéttni fyrir fyrrnefnda ensímið og 40-falda þéttni fyrir hitt, sem er meira en hámarksþéttni í plasma eftir 20 mg skammt.

Rannsóknir á milliverkunum hjá mönnum sýndu þar að auki að lerkanidipín breytti ekki plasmagildum midazolams, sem er dæmigert hvarfefni CYP3A4, né metoprolols, sem er dæmigert hvarfefni CYP2D6. Því er ekki búist við að lerkanidipín í meðferðarskömmtum hamli umbrotum lyfja sem eru umbrotin af CYP3A4 og CYP2D6.

### Brotthvarf

Brotthvarf verður aðallega með umbrotum.

Meðal helmingunartími brotthvarfs var reiknaður 8-10 klst. og meðferðarvirkni endist í 24 klst. vegna mikillar bindingar við himnulípið. Engin uppsöfnun kom fram við endurtekna skömmun.

### Línulegt/ólínulegt samband

Inntaka á lerkanidipíni leiðir til plasmagildis lerkanidipíns, sem ekki er í beinu hlutfalli við skammta (ólínuleg hvörf). Eftir 10, 20 eða 40 mg var hámarksplasmaþéttni í hlutföllunum 1:3:8 og flatarmál undir plasmaþéttni-tíma ferlum í hlutföllunum 1:4:18, sem gefur til kynna stigvaxandi metnun á fyrstu umferðar umbrotum. Í samræmi við það eykst aðgengi við skammtaaukningu.

### Aldraðir og nýrna- og lifrabíln

Sýnt hefur verið að lyfjahvörf lerkanidipíns eru svipuð hjá öldruðum sjúklingum og sjúklingum almennt sem eru með væga eða meðal mikið skerta starfsemi nýrna eða lifrar; sjúklingar með alvarlega nýrnabilun eða sem voru háðir blóðskilun sýndu hærri (um 70%) gildi lyfsins. Hjá sjúklingum með meðal eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi er líklegt að aðgengi lerkanidipíns sé aukið þar sem lyfið er venjulega aðallega umbrotið í lifur.



### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkun eftir endurtekna skammta, eiturverkun á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum eða eiturverkunum á æxlun. Lyfjafræðilegar dýrarannsóknir á öryggi hafa ekki sýnt nein áhrif á ósjálfráða taugakerfið, miðtaugakerfið eða á virkni meltingarfæra við meðferðarskömmun.

Markverð áhrif sem hafa komið fram í langtíma rannsóknum á rottum og hundum tengdust, beint eða óbeint, þekktum viðbrögðum við stórum skömmum kalsíumblokka og endurspegluðu aðallega ýkt lyfhrif.

Lerkanidipín hafði ekki eiturverkanir á erfðaefni og sýndi engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif.

Frjósemi og æxlunarhæfni almennt hjá rottum var óbreytt við meðferð með lerkanidipíni.

Engin merki komu fram um vanskapanavaldandi áhrif hjá rottum og kaninum; hinsvegar olli lerkanidipín í stórum skömmum fósturmissi fyrir og eftir hreiðrun og seinkun á fósturþroska.

Lerkanidipínhyðróklóríð gefið í stórum skömmum (12 mg/kg/dag) við fæðingu framkallaði axlarfestu (dystocia).

Dreifing lerkanidipíns og/eða umbrotsefna þess hjá þunguðum dýrum og útskilnaður í móðurmjólk hafa ekki verið rannsökuð.

Myndefni hafa ekki verið metin sérstaklega í rannsóknum á eiturverkunum.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

*Töflukjarni:*

Magnesíumstearat

Póvidón

Natríum sterkjuglýkólat, gerð A

Mjólkursykureinhýdrat

Sellulósi, örkristallaður

*Filmuhúð:*

Lerkanidipín Actavis 10 mg filmuhúðuð tafla:

Makrógól

Pólývinýlalkohól, vatnsrofið að hluta

Talkúm

Títantvíoxíð (E 171)

Járnnoxíð, gult (E 172)

Lerkanidipín Actavis 20 mg filmuhúðuð tafla:

Makrógól

Pólývinýlalkohól, vatnsrofið að hluta

Talkúm

Títantvíoxíð (E 171)

Járnnoxíð, gult (E 172)

Járnnoxíð, rautt (E 172)

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymslupól

Þynnupakkningar  
3 ár.

Töfluglös  
3 ár.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ál/PVC/PVDC þynnupakkningar: Geymið við lægri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

HDPE-glas: Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum vel lokuðum til varnar gegn raka.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkning (ál/PVC/PVDC) með rifþynnu.  
Töfluglas (HDPE), lokað með innsigliðu LDPE loki.

*Pakkningastærðir:*

Þynnupakkningar (Ál/PVC/PVDC):

Lerkanidipin Actavis 10 mg filmuhúðaðar töflur: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 filmuhúðaðar töflur

Lerkanidipin Actavis 20 mg filmuhúðaðar töflur: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 filmuhúðaðar töflur

Töfluglös:

Lerkanidipin Actavis 10 mg filmuhúðaðar töflur: 100 filmuhúðaðar töflur

Lerkanidipin Actavis 20 mg filmuhúðaðar töflur: 100 filmuhúðaðar töflur

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Sími 550 3300

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Lerkanidipin Actavis 10 mg filmuhúðaðar töflur: IS/1/08/043/01

Lerkanidipin Actavis 20 mg filmuhúðaðar töflur: IS/1/08/043/02

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 9. október 2009.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 12. desember 2014.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

30. október 2023.

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á <http://www.serlyfjaskra.is>