

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZANIDIP 20 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg λερκανιδιπίνη υδροχλωρική που αντιστοιχεί σε 18.8 mg λερκανιδιπίνη.

Για τα έκδοχα : βλ. 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ροζ, στρογγυλό, αμφίκυρτο δισκίο, με εγκοπή στη μία όψη.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ZANIDIP ενδείκνυται για τη θεραπεία ήπιας έως μέτριας βαρύτητας ιδιοπαθούς υπέρτασης.

4.2. Δοσολογία και μέθοδος χορήγησης

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

Η ρύθμιση της δοσολογίας πρέπει να είναι βαθμιαία διότι μπορεί να χρειαστούν περίπου 2 εβδομάδες πριν την επίτευξη του μέγιστου αντιυπερτασικού αποτελέσματος.

Μερικά άτομα των οποίων η υπέρταση δεν ελέγχεται ικανοποιητικά με ένα μόνο αντιυπερτασικό φάρμακο, μπορούν να ωφεληθούν από τη προσθήκη του ZANIDIP στη θεραπεία με φάρμακα που αναστέλλουν τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς (ατενολόλη), διουρητικά (υδροχλωροθειαζίδη) ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (καπτοπρίλη ή εναλαπρίλη).

Επειδή η σχέση δόσης-απόκρισης παρουσιάζει απότομη αύξηση και σταθεροποιείται σε δόσεις μεταξύ 20 και 30 mg, δεν αναμένεται βελτίωση της αποτελεσματικότητας με την περαιτέρω αύξηση των δόσεων, ενώ μπορεί να αυξηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες.

Χρήση σε ηλικιωμένους: παρόλο που τα δεδομένα της φαρμακοκινητικής και η κλινική εμπειρία δείχνουν ότι δεν χρειάζεται προσαρμογή της ημερήσιας δόσης, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας, σε ηλικιωμένα άτομα.

Χρήση σε παιδιά: επειδή δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς κάτω των 18 ετών, δεν συνιστάται η χρήση σε παιδιά.

Χρήση σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια: πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν αρχίζει η θεραπεία σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Αν και η συνήθης συνιστώμενη δόση μπορεί να είναι ανεκτή από αυτές τις ομάδες ασθενών, η αύξηση της δόσης σε 20 mg ημερησίως θα πρέπει να γίνεται με πολλή προσοχή. Η αντιυπερτασική δράση μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και συνεπώς πρέπει να μελετηθεί προσαρμογή της δόσης.

Το ZANIDIP δεν ενδείκνυται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια ή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR < 30 ml/min).

4.3. Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία “λερκανιδιπίνη”, σε οποιαδήποτε διυδροπυριδίνη ή οποιοδήποτε έκδοχο του φαρμάκου.
- Κύηση και γαλουχία (βλ. 4.6).
- Σε γυναίκες που βρίσκονται σε ηλικία αναπαραγωγής, εκτός αν γίνεται χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης.
- Απόφραξη του χώρου εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας.
- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που δεν αντιμετωπίζεται με θεραπεία.
- Ασταθής στηθάγχη.
- Σοβαρή νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια.
- Εντός 1 μηνός μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.
- Ταυτόχρονη χορήγηση του ZANIDIP με
 - ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (βλ. 4.5),
 - κυκλοσπορίνη (βλ. 4.5),
 - χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. 4.5).

4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν χρησιμοποιείται το ZANIDIP σε ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου (εάν δεν υπάρχει βηματοδότης). Αν και οι αιμοδυναμικές μελέτες δεν παρουσίασαν βλάβη της κοιλιακής λειτουργίας, πρέπει να δίνεται η δέουσα προσοχή σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς (LV). Έχει προταθεί ότι ορισμένες διυδροπυριδίνες βραχείας δράσης μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια. Αν και το ZANIDIP έχει μακρά δράση, απαιτείται προσοχή κατά τη χρήση του σε τέτοιους ασθενείς.

Ορισμένες διυδροπυριδίνες μπορεί να προκαλέσουν σπάνια προκάρδιο άλγος ή στηθάγχη. Πολύ σπάνια ασθενείς με ιστορικό στηθάγχης μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένη συχνότητα, διάρκεια ή σοβαρότητα αυτών των προσβολών. Μπορεί να παρουσιαστούν μεμονωμένες περιπτώσεις εμφράγματος του μυοκαρδίου (βλ. 4.8).

Χρήση σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια: πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν αρχίζει η θεραπεία σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Αν και η συνήθης συνιστώμενη δόση μπορεί να είναι ανεκτή από αυτές τις ομάδες ασθενών, η αύξηση της δόσης σε 20 mg ημερησίως πρέπει να γίνεται με προσοχή. Η αντιυπερτασική δράση μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και συνεπώς θα πρέπει να μελετηθεί προσαρμογή της δόσης.

Το ZANIDIP δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια ή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR < 30 ml/min) (βλ. 4.2).

Το αλκοόλ πρέπει να αποφεύγεται γιατί μπορεί να ενισχύσει την επίδραση των

αγγειοδιασταλτικών αντιυπερτασικών φαρμάκων (βλ. 4.5).

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

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

4.5. Αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων

Η λερκανιδιπίνη είναι γνωστό ότι μεταβολίζεται μέσω του ενζύμου CYP3A4 και ως εκ τούτου αναστολείς και επαγωγείς του CYP3A4 χορηγούμενοι παράλληλα μπορεί να επιδράσουν στον μεταβολισμό και την απέκκριση της λερκανιδιπίνης.

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

Μια μελέτη αλληλεπίδρασης με κετοконаζόλη, ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, έδειξε αξιοσημείωτη αύξηση των επιπέδων της λερκανιδιπίνης στο πλάσμα (15 φορές αύξηση της AUC και 8 φορές αύξηση της C_{max} για το εναντιομερές S-λερκανιδιπίνη).

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

Παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα τόσο της λερκανιδιπίνης όσο και της κυκλοσπορίνης κατά τη συγχωρήγησή τους. Μία μελέτη σε νέους 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 συγχωρήγηση του ZANIDIP με κυκλοσπορίνη προκάλεσε κατά 3 φορές αύξηση των επιπέδων της λερκανιδιπίνης στο πλάσμα και κατά 21 % αύξηση της AUC της κυκλοσπορίνης.

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

Ο χυμός του γκρέιπφρουτ αναστέλλει το μεταβολισμό των διυδροπυριδινών και της λερκανιδιπίνης με αποτέλεσμα την αύξηση της συστηματικής της διαθεσιμότητας και της υποτασικής της δράσης.

Κατά τη συγχωρήγησή της σε δόση 20 mg με μιδαζολάμη από του στόματος σε ηλικιωμένους εθελοντές, η απορρόφηση της λερκανιδιπίνης αυξήθηκε (περίπου κατά 40 %) και ο ρυθμός της απορρόφησης μειώθηκε (ο t_{max} επιβραδύνθηκε από 1.75 σε 3 ώρες). Οι συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης δεν μετεβλήθησαν.

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

Σύγχρονη χορήγηση του ZANIDIP με επαγωγείς του CYP3A4, όπως αντιεπιληπτικά (π.χ. φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη) και η ριφαμπικίνη, πρέπει να γίνεται με προσοχή επειδή η αντιυπερτασική δράση μπορεί να ελαττωθεί και η πίεση του αίματος πρέπει να ελέγχεται συχνότερα από ότι συνήθως.

Κατά τη συγχωρήγηση του ZANIDIP με μετοπρολόλη, β-αναστολέα που

μεταβολίζεται κυρίως στο 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 προεκλήθη από τους β-αναστολείς και ως εκ τούτου μπορεί να παρουσιασθεί και με άλλα φάρμακα αυτής της κατηγορίας. Κατά συνέπεια η λερκανιδιπίνη μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια με β-αδρενεργικούς αναστολείς αλλά μπορεί να απαιτηθεί αντίστοιχη προσαρμογή της δόσης.

Μια μελέτη αλληλεπίδρασης με φλουοξετίνη (ένα αναστολέα του CYP2D6 και του CYP3A4), που έγινε σε εθελοντές ηλικίας 65 ± 7 ετών (μέση τιμή \pm sd), δεν έδειξε κλινικά συσχετιζόμενη αλλαγή στην φαρμακοκινητική της λερκανιδιπίνης.

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

Σύγχρονη χορήγηση 20 mg λερκανιδιπίνης σε ασθενείς που υπόκεινται σε χρόνια θεραπεία με β-methylidigoxin δεν παρουσίασε καμία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση. Υγιείς εθελοντές σε κατάσταση νηστείας, στους οποίους χορηγήθηκε διγοξίνη μετά από λήψη 20 mg λερκανιδιπίνης, παρουσίασαν μέση αύξηση κατά 33 % της C_{max} της διγοξίνης ενώ η AUC και η νεφρική κάθαρση δεν επηρεάστηκαν σημαντικά. Οι ασθενείς που λαμβάνουν συγχρόνως διγοξίνη πρέπει να βρίσκονται σε στενή κλινική παρακολούθηση για την τυχόν εμφάνιση συμπτωμάτων τοξικότητας από τη διγοξίνη.

Όταν συγχορηγήθηκε κατ'επανάληψη δόση 20 mg ZANIDIP με 40 mg σιμβαστατίνης, η AUC της λερκανιδιπίνης δεν μεταβλήθηκε σημαντικά, ενώ η AUC της σιμβαστατίνης αυξήθηκε κατά 56% και εκείνη του ενεργού μεταβολίτη β-hydroxyacid κατά 28%. Είναι απίθανο αυτές οι αλλαγές να έχουν κλινική σημασία. Δεν αναμένεται αλληλεπίδραση όταν η λερκανιδιπίνη χορηγηθεί το πρωί και η σιμβαστατίνη το απόγευμα, όπως ενδείκνυται γιαυτό το φάρμακο.

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

Το ZANIDIP χορηγήθηκε με ασφάλεια με διουρητικά και αναστολείς του MEA.

Το αλκοόλ πρέπει να αποφεύγεται γιατί μπορεί να ενισχύσει την επίδραση των αγγειοδιασταλτικών αντιυπερτασικών φαρμάκων (βλ. 4.4).

4.6. Κύηση και γαλουχία

Τα δεδομένα για τη λερκανιδιπίνη δεν παρέχουν ενδείξεις τερατογόνου δράσης σε αρουραίους και κουνέλια και δεν παρεμποδίστηκε η λειτουργία αναπαραγωγής των αρουραίων. Ωστόσο, επειδή δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη λερκανιδιπίνη κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας και επειδή άλλες διυδροπυριδίνες βρέθηκαν να έχουν τερατογόνο επίδραση σε ζώα, το ZANIDIP δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης ή σε γυναίκες που βρίσκονται σε ηλικία αναπαραγωγής, εκτός εάν γίνεται χρήση αποτελεσματικών αντισυλληπτικών μέσων. Επειδή η λερκανιδιπίνη είναι ισχυρά λιπόφιλη ουσία μπορεί να εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Επομένως, δεν πρέπει να χορηγείται σε μητέρες που θηλάζουν τα βρέφη τους.

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και στο χειρισμό μηχανημάτων

Η κλινική εμπειρία με λερκανιδιπίνη δείχνει ότι το φάρμακο είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητα του ασθενή να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανήματα. Ωστόσο, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή επειδή μπορεί να παρουσιαστεί ζάλη, αδυναμία, κόπωση και πιο σπάνια υπνηλία.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίπου 1.8% των ασθενών που έλαβαν το φάρμακο παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Στον κατωτέρω πίνακα αναφέρεται η συχνότητα των ανεπιθυμητών ενεργειών, τουλάχιστον των πιθανώς συσχετιζόμενων, ομαδοποιημένων κατά κατηγορία οργάνου συστήματος σύμφωνα με το MedDRA και κατατασσόμενων κατά συχνότητα (όχι συχνές, σπάνιες).

Όπως φαίνεται τον πίνακα, οι πιο συχνά παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες είναι κεφαλαλγία, ζάλη, περιφερικό οίδημα, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, εξάψεις, κάθε μία παρατηρούμενη σε λιγότερο από 1% των ασθενών.

<i>Κατηγορία οργάνου συστήματος σύμφωνα με το MedDRA</i>	<i>Συχνότητα</i>	<i>Προτιμώμενοι όροι</i>
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Πολύ σπάνιες (<1/10.000)	υπερευαισθησία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Σπάνιες (>1/10.000 <1/1000)	υπνηλία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Όχι συχνές (>1/1000 <1/100)	κεφαλαλγία, ζάλη
Καρδιακές διαταραχές	Σπάνιες (>1/10.000 <1/1000) Όχι συχνές (>1/1000 <1/100)	στηθάγχη ταχυκαρδία αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές	Όχι συχνές (>1/1000 <1/100) Πολύ σπάνιες (<1/10.000)	έξαψη συγκοπή
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Σπάνιες (>1/10.000 <1/1000)	ναυτία, δυσπεψία, διάρροια, επιγάστριο άλγος, έμετος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Σπάνιες (>1/10.000 <1/1000)	εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του του συνδετικού ιστού και διαταραχές των οστών	Σπάνιες (>1/10.000 <1/1000)	μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Σπάνιες (>1/10.000 <1/1000)	πολυουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Όχι συχνές (>1/1000 <1/100) Σπάνιες (>1/10.000 <1/1000)	περιφερικό οίδημα αδυναμία, κόπωση

Από την μετεγκριτική εμπειρία, από αυθόρμητες αναφορές οι κάτωθι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν πολύ σπάνια (<1/10.000): υπερπλασία των ούλων, αναστρέψιμες αυξήσεις στα επίπεδα των ηπατικών τρανσαμινασών στον ορό, υπόταση, συχνουρία και πόνος στο στήθος.

Ορισμένες διυδροπυριδίνες μπορεί να προκαλέσουν σπάνια προκάρδιο άλγος ή στηθάγχη. Πολύ σπάνια ασθενείς με ιστορικό στηθάγχης μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένη συχνότητα, διάρκεια ή σοβαρότητα αυτών των προσβολών. Μπορεί να παρουσιαστούν μεμονωμένες περιπτώσεις εμφράγματος του μυοκαρδίου.

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

4.9. Υπερδοσολογία

Από την μετεγκριτική εμπειρία, έχουν αναφερθεί τρεις περιπτώσεις υπερδοσολογίας (150 mg, 280 mg και 800 mg λερκανιδιπίνης αντίστοιχα, ελήφθησαν σε απόπειρα αυτοκτονίας).

<i>Επίπεδο δόσης</i>	<i>Σημεία/Συμπτώματα</i>	<i>Αντιμετώπιση</i>	<i>Έκβαση</i>
150 mg + Απροσδιόριστη ποσότητα αλκοόλ	Υπνηλία	Γαστρική πλύση Ενεργός άνθρακας	Ανένηψε
280 mg + 5.6 mg moxonidine	Καρδιογενές shock Σοβαρή ισχαιμία του μυοκαρδίου Ήπια νεφρική ανεπάρκεια	Υψηλές δόσεις κατεχολαμινών Φουροσεμίδη Δακτυλίτιδα Παρεντερικά ογκωτικά πλάσματος	Ανένηψε
800 mg	Υπόταση	Ενεργός άνθρακας Καθαρτικά Ντοπαμίνη ενδοφλέβια (i.v.)	Ανένηψε

Όπως και με άλλες διυδροπυριδίνες, η χορήγηση υπερβολικής δόσης αναμένεται ότι μπορεί να προκαλέσει μεγάλη περιφερική αγγειοδιαστολή με έντονη υπόταση και αντανακλαστική ταχυκαρδία. Σε περίπτωση σοβαρής υπότασης, βραδυκαρδίας και απώλειας των αισθήσεων, η καρδιαγγειακή υποστήριξη μπορεί να φανεί χρήσιμη, με ενδοφλέβια χορήγηση ατροπίνης για τη βραδυκαρδία.

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία :

Εκλεκτικός αναστολέας των διαύλων ασβεστίου με δράση κυρίως στα αγγεία

ATC code: C08CA13

Η λερκανιδιπίνη είναι ένας ανταγωνιστής του ασβεστίου, της ομάδας των διυδροπυριδινών και αναστέλλει τη διαμεμβρανική είσοδο του ασβεστίου στα κύτταρα του μυοκαρδίου και τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής της δράσης οφείλεται σε μια άμεση χαλαρωτική επίδραση στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων μειώνοντας έτσι τις ολικές περιφερικές αντιστάσεις. Παρόλο το μικρό χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα, η λερκανιδιπίνη εμφανίζει

παρατεταμένη αντιυπερτασική δράση λόγω του υψηλού συντελεστή δέσμευσης επί της κυτταρικής μεμβράνης και στερείται αρνητικής ινότροπης δράσης εξαιτίας της υψηλής της αγγειακής εκλεκτικότητας.

Επειδή η αγγειοδιαστολή που προκαλεί το ZANIDIP επέρχεται βαθμιαία, σπάνια παρατηρήθηκε οξεία υπόταση με ανακλαστική ταχυκαρδία σε υπερτασικούς ασθενείς.

Όπως και στις 1,4 διυδροπυριδίνες που περιέχουν στο μόριο τους ένα ασύμμετρο άτομο C, η αντιυπερτασική δράση της λερκανιδιπίνης οφείλεται κυρίως στο (S)-εναντιομερές της.

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

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το ZANIDIP απορροφάται πλήρως μετά την από του στόματος χορήγηση 10 έως 20 mg και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα $3,30$ ng/ml \pm $2,09$ τ.α. (τυπική απόκλιση) και $7,66$ ng/ml \pm $5,90$ τ.α. αντίστοιχα, επιτυγχάνεται περίπου 1,5 με 3 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης.

Τα δύο εναντιομερή της λερκανιδιπίνης έχουν παρόμοιο φαρμακοκινητικό προφίλ: 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 ο χρόνος ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης των δύο εναντιομερών είναι ο ίδιος. Σε συνθήκες "in vivo" δεν παρατηρήθηκε μετατροπή του ενός εναντιομερούς στο άλλο.

Εξ' αιτίας του υψηλού μεταβολισμού πρώτης διόδου η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του από του στόματος χορηγούμενου ZANIDIP σε ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο μαζί με τροφή είναι περίπου 10% αν και μειώνεται στο 1/3 όταν χορηγείται σε υγιείς εθελοντές κάτω από συνθήκες νηστείας.

Η διαθεσιμότητα της λερκανιδιπίνης μετά την από του στόματος χορήγηση αυξάνεται κατά 4 φορές όταν το ZANIDIP λαμβάνεται έως και 2 ώρες μετά από ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Επομένως, το ZANIDIP πρέπει να λαμβάνεται πριν από τα γεύματα.

Η κατανομή από το πλάσμα στους ιστούς και τα όργανα είναι γρήγορη και εκτεταμένη.

Ο βαθμός δέσμευσης της λερκανιδιπίνης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος υπερβαίνει το 98%. Επειδή τα επίπεδα των πρωτεϊνών στο πλάσμα είναι μειωμένα στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, το ελεύθερο κλάσμα του φαρμάκου μπορεί να αυξηθεί.

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

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

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

Ουσιαστικά η απομάκρυνση γίνεται με βιομετατροπή.

Η μέση τελική ημιπερίοδος ζωής 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.

Τα επίπεδα της λερκανιδιπίνης στο πλάσμα μετά από την από του στόματος χορήγηση του ZANIDIP δεν είναι ευθέως ανάλογα της δόσης (μη γραμμική κινητική). Μετά τη χορήγηση 10, 20 ή 40 MG, ο λόγος των μέγιστων συγκεντρώσεων που παρατηρήθηκαν στο πλάσμα ήταν 1:3:8, και ο λόγος των περιοχών κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα σε συνάρτηση με το χρόνο ήταν 1:4:18, υποδεικνύοντας βαθμιαίο κορεσμό του μεταβολισμού πρώτης δόδου. Ανάλογα η διαθεσιμότητα αυξάνεται με την αύξηση της δοσολογίας.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια ή ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια, η φαρμακοκινητική συμπεριφορά της λερκανιδιπίνης ήταν η ίδια με εκείνη που παρατηρήθηκε στο γενικό δείγμα ασθενών: στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοδύλιση, τα επίπεδα του φαρμάκου ήταν υψηλότερα (περίπου 70%). Σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα της λερκανιδιπίνης πιθανόν να αυξάνεται αφού το φάρμακο κανονικά υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό στο ήπαρ.

5.3. Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας

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

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

Η λερκανιδιπίνη δεν ήταν γονιδοτοξική 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 προβλήματα σε αρουραίους πριν και μετά την εμφύτευση του ωαρίου στη μήτρα καθώς και αργή

ανάπτυξη του εμβρύου.

Όταν η υδροχλωρική λερκανιδιπίνη χορηγήθηκε σε υψηλές δόσεις (12 mg ανά κιλό σωματικού βάρους ημερησίως) προκάλεσε δυστοκία κατά τη διάρκεια του τοκετού.

Η κατανομή της λερκανιδιπίνης και/ή των μεταβολιτών της στα κυοφορούντα ζώα και η απέκκριση τους στο μητρικό γάλα δεν έχουν ερευνηθεί.

Οι μεταβολίτες δεν έχουν αξιολογηθεί ξεχωριστά στις μελέτες τοξικότητας που έχουν πραγματοποιηθεί.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

6.1. Κατάλογος Εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου :

Λακτόζη μονοϋδρική

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο

Ποβιδόνη K30

Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη (λεπτό υμένιο) :

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 για την αποθήκευση

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

6.5. Μορφή και περιεχόμενα της συσκευασίας

Κυψέλες (blisters) από αλουμίνιο/αδιαφανές PVC.

Συσκευασίες των 7, 14, 28, 35, 42, 50, 56, 98 και 100 δισκίων.*

* Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6. Οδηγίες χρήσης και χειρισμός

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GALENICA A.E.

Ελευθερίας 4, 145 64 Κηφισιά

- 8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:**
74514/18-11-2008
- 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:**
11-03-2004
- 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:**
18-11-2008