

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lerkanidipin Actavis 10 mg filmdrasjerte tabletter

Lerkanidipin Actavis 20 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 10 mg lerkanidipinhydroklorid, tilsvarende 9,4 mg lerkanidipin.

Hver filmdrasjert tablett inneholder 20 mg lerkanidipinhydroklorid, tilsvarende 18,8 mg lerkanidipin.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Lerkanidipin Actavis 10 mg filmdrasjerte tabletter: Laktosemonohydrat 30 mg

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Lerkanidipin Actavis 20 mg filmdrasjerte tabletter: Laktosemonohydrat 60 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Lerkanidipin Actavis 10 mg filmdrasjerte tabletter: Gule, runde, bikonvekse 6,5 mm filmdrasjerte tabletter med delestrek på den ene siden og merket med "L" på den andre.

Lerkanidipin Actavis 20 mg filmdrasjerte tabletter: Rosa, runde, bikonvekse 8,5 mm filmdrasjerte tabletter med delestrek på den ene siden og merket med "L" på den andre.

Delestreken er kun ment for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tabletten, og ikke for å dele den i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Lerkanidipin Actavis er indisert for behandling av mild til moderat essensiell hypertensjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den anbefalte dosen er 10 mg en gang daglig minst 15 minutter før måltid. Dosen kan økes til 20 mg, avhengig av individuell respons.

Doseøkning bør skje gradvis, fordi det kan gå inntil 2 uker før maksimal antihypertensiv effekt er oppnådd.

Hos personer hvor monoterapi ikke gir tilfredsstillende effekt, kan det være gunstig å kombinere lerkandipin med en betablokker (atenolol), et diuretikum (hydroklortiazid) eller en ACE- hemmer (kaptopril eller enalapril).

Ettersom dose-responskurven er bratt med et platå ved doser mellom 20-30 mg, er det usannsynlig at effekten økes ved høyere doser. Derimot kan bivirkningsfrekvensen tilta.

Eldre

Selv om farmakokinetiske data og klinisk erfaring antyder at det ikke kreves justering av den daglige doseringen, bør det utvises forsiktighet ved behandlingsstart.

Pediatrisk populasjon

Siden det ikke foreligger klinisk erfaring ved bruk av lerkandipin til barn under 18 år, anbefales ikke bruk til barn og ungdom under 18 år.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Forsiktighet bør utvises når behandling innledes hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Selv om doser som vanligvis anbefales kan tolereres av disse pasienter, bør doseøkning til 20 mg daglig skje med forsiktighet. Den antihypertensive effekten kan bli forsterket hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Derfor bør dosejustering vurderes.

Lerkandipin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min), inkludert pasienter som gjennomgår hemodialyse (se pkt. 4.3 og 4.4).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Tablettene bør svelges hele med vann minst 15 minutter før et måltid, helst før frokost.

Dette legemidlet bør ikke gis sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice (se pkt. 4.3 og 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

- Hypersensitivitet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Obstruksjon av utløpet av venstre ventrikel
- Ubehandlet hjertesvikt
- Ustabil angina pectoris
- Mindre enn 1 måned etter hjerteinfarkt
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min), inkludert pasienter som gjennomgår hemodialyse.
- Samtidig bruk av:
 - sterke hemmere av CYP3A4 (se pkt. 4.5)
 - ciklosporin (se pkt. 4.5)
 - grapefrukt eller grapefruktjuice (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Syk sinus-syndrom

Forsiktighet bør utvises når lerkandipin brukes hos pasienter med syk sinus-syndrom (som ikke har pacemaker).

Venstre ventrikel-dysfunksjon

Forsiktighet skal også utvises ved behandling av pasienter med nedsatt venstrekammerfunksjon, selv om kontrollerte hemodynamiske studier ikke har vist forverring av kammerfunksjonen.

Iskemisk hjertesykdom

Visse korttidsvirkende dihydropyridinderivater kan være forbundet med økt kardiovaskulær risiko hos pasienter med iskemisk hjertesykdom. Selv om lerkandipin er langtidsvirkende, skal forsiktighet utvises ved behandling av disse pasientene.

Noen dihydropyridiner kan i sjeldne tilfeller medføre prekordial smerte eller angina pectoris. I svært sjeldne tilfeller kan pasienter med preeksisterende angina pectoris oppleve økt frekvens, varighet og styrke i disse anfallene.

Det er observert isolerte tilfeller av hjerterinfarkt (se pkt. 4.8).

Bruk ved nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Forsiktighet bør utvises når behandling innledes hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Selv om den dosen som vanligvis anbefales, 10 mg daglig, kan tolereres, bør en doseøkning til 20 mg daglig skje med forsiktighet.

Den antihypertensive effekten kan bli forsterket hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Derfor bør dosejustering vurderes.

Lerkandipin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min), inkludert pasienter som gjennomgår hemodialyse (se pkt. 4.2 og 4.3).

Peritonealdialyse

Lerkandipin er blitt forbundet med utvikling av uklarheter i peritonealt dialysat hos pasienter som gjennomgår peritoneal dialyse. Disse uklarhetene skyldes økt konsentrasjon av triglyserider i peritonealvæsken. Selv om mekanismen er ukjent, pleier uklarhetene å forsvinne etter seponering av lerkandipin. Det er viktig å kjenne til dette forholdet, da uklart dialysat feilaktig kan oppfattes som infeksjons peritonitt med påfølgende unødvendig sykehusinnleggelse og empirisk administrasjon av antibiotika.

CYP3A4-indusere

CYP3A4-indusere som antikonvulsiva (f.eks. fenytoin, fenobarbital, karbamazepin) og rifampicin kan redusere plasmakonsentrasjonen av lerkandipin, og dermed kan effekten av lerkandipin bli svakere enn forventet (se pkt. 4.5).

Alkohol

Alkohol bør unngås, da det kan forsterke virkningen av vasodilaterende antihypertensiva (se pkt. 4.5).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av lerkandipin er ikke vist hos barn opp til 18 år.

Hjelpestoffer

Laktosemonohydrat

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kontraindikasjoner ved samtidig bruk

CYP3A4-hemmere

Lerkanidipin metaboliseres via CYP3A4-enzymet, og derfor kan samtidig administrering av hemmere av CYP3A4 påvirke metabolismen og utskillelsen av lerkanidipin.

En interaksjonsstudie med en kraftig CYP3A4 hemmer, ketokonazol, viste en betydelig økning i plasmavivåer av lerkanidipin (en 15-ganger økning av AUC og 8-ganger økning av C_{max}, av enantiomeren S-lerkanidipin).

Administrering av lerkanidipin sammen med hemmere av CYP 3A4 (f.eks. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, erytromycin, troleandomycin, klaritromycin) bør unngås (se pkt. 4.3).

Ciklosporin

Forhøyede plasmanivåer av både lerkanidipin og ciklosporin har vært observert ved samtidig administrering av disse. En studie med unge, friske, frivillige har vist at når ciklosporin ble gitt 3 timer etter inntak av lerkanidipin, forekom det ikke endringer i plasmakonsentrasjonen av lerkanidipin, mens AUC for ciklosporin økte med 27 %. Men det samtidige inntaket av lerkanidipin og ciklosporin førte til en 3 ganger økning i plasmakonsentrasjonen av lerkanidipin og 21 % økning i AUC for ciklosporin. Ciklosporin og lerkanidipin skal ikke administreres samtidig (se pkt. 4.3).

Grapefrukt eller grapefruktjuice

Når det gjelder dihydropyridiner, er lerkanidipin følsom overfor hemming av metabolismen forårsaket av grapefrukt eller grapefruktjuice, noe som kan føre til økt systemisk tilgjengelighet og økt hypotensiv effekt. Lerkanidipin skal ikke tas sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice (se pkt. 4.3).

CYP3A4-indusere

Samtidig administrering av lerkanidipin og CYP 3A4-indusere som antiepileptika (f. eks. fenytoin, fenobarbital, karbamazepin) og rifampicin bør gjøres med forsiktighet, ettersom den antihypertensive effekten kan reduseres og blodtrykket bør kontrolleres oftere enn normalt (se pkt. 4.4).

Alkohol

Alkohol bør unngås, da det kan forsterke virkningen av vasodilaterende antihypertensiva (se pkt. 4.4).

Forsiktighetsregler, inkludert dosejusteringer

CYP3A4-substrater

Forsiktighet bør utvises når lerkanidipin administreres sammen med andre substrater for CYP 3A4, som terfenadin, astemizol, klasse III-antiarytmika som amiodaron, kinidin og sotalol.

Midazolam

Da en dose på 20 mg lerkanidipin ble gitt sammen med midazolam peroralt til eldre frivillige forsøkspersoner, økte lerkanidipins absorpsjon med ca 40 %, og absorpsjonshastigheten ble redusert (t_{max} ble forsinket fra 1,75 til 3 timer). Midazolams konsentrasjon endret seg ikke.

Metoprolol

Når lerkanidipin ble administrert sammen med metoprolol, en beta-blokker som hovedsakelig skilles ut via leveren, ble biotilgjengeligheten av metoprolol ikke endret, mens lerkanidipins

biotilgjengelighet ble redusert med 50 %. Denne effekten kan skyldes den reduserte blodgjennomstrømmingen i leveren forårsaket av beta-blokkere, og kan derfor også forekomme med andre legemidler i denne gruppen. Lerkandipin kan derfor trygt gis sammen med beta-adrenoreseptor-blokkerende medikamenter, men justering av dosen kan være nødvendig.

Digoxin

Ved samtidig administrering av 20 mg lerkandipin til pasienter som i lang tid hadde blitt behandlet med β -metyldigoksin, fant man ingen tegn på farmakokinetisk interaksjon. Det ble imidlertid observert en gjennomsnittlig økning på 33 % av digoksins C_{max} , mens AUC og renal clearance ikke var signifikant endret. Pasienter som samtidig behandles med digoksin, bør imidlertid observeres nøye for tegn på toksisk effekt av digoksin.

Samtidig bruk med andre legemidler

Fluoksetin

En interaksjonsstudie med fluoksetin (en hemmer av CYP2D6 og CYP3A4), gjennomført hos frivillige med en gjennomsnittsalder på 65 ± 7 år (gjennomsnitt + s.d.), viste ingen klinisk relevant endring i lerkandipins farmakokinetikk.

Cimetidin

Samtidig administrering av en daglig dose cimetidin 800 mg forårsaket ingen signifikante forandringer av lerkandipinnivåene i plasma, men forsiktighet bør utvises ved høyere doser, ettersom biotilgjengeligheten og den blodtrykkssenkende effekten av lerkandipin kan øke.

Simvastatin

Ved gjentatt samtidig administrering av en dose lerkandipin 20 mg og simvastatin 40 mg ble ikke AUC av lerkandipin signifikant endret, mens simvastatis AUC økte med 56 % og den for dets aktive metabolitt β -hydroksyacid med 28 %. Slike forandringer er mest sannsynlig uten klinisk relevans. Det er ikke forventet noen interaksjon mellom legemidlene hvis lerkandipin administreres om morgenen, og simvastatin om kvelden, som indisert for dette legemidlet.

Diuretika og andre ACE-hemmere

Lerkandipin kan trygt gis sammen med diuretika og ACE-hemmere.

Andre legemidler som påvirker blodtrykket

Som for alle antihypertensiva kan man se en økt hypotensiv effekt når lerkandipin administreres sammen med andre legemidler som påvirker blodtrykket, som f.eks. alfablokkere til behandling av urinveissymptomer, trisykliske antidepressiva og nevroleptika. På den annen side kan det observeres en reduksjon av den hypotensive effekten ved samtidig bruk av kortikosteroider.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen data om bruk av lerkandipin hos gravide. Ikke-kliniske data for lerkandipin tyder ikke på en teratogen effekt hos dyr (se pkt. 5.3). Men siden andre dihydropyridinforbindelser er blitt påvist å være teratogene hos dyr, bør lerkandipin ikke administreres under graviditet eller til kvinner i fertil alder, med mindre det benyttes sikker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om lerkandipin/metabolitter går over i morsmelk. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Lerkandipin skal ikke brukes under amming.

Fertilitet

Ingen kliniske data er tilgjengelig for lerkandipin. Reversible biokjemiske forandringer i hodet til

spermatozoa som kan hemme befruktningen er rapportert hos noen pasienter som er behandlet med kanalblokkere. I tilfeller hvor gjentatt *in vitro*-fertilisering ikke lykkes og der man ikke finner annen forklaring, bør muligheten for at årsaken er kalsiumblokkere vurderes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lerkanidipin har liten effekt på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Men det skal likevel utvises forsiktighet, da svimmelhet, asteni, fatigue og, i sjeldne tilfeller, somnolens kan forekomme.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av lerkanidipin med dosen 10–20 mg én gang daglig er blitt vurdert i dobbeltblindede, placebokontrollerte kliniske studier (med 1 200 pasienter som fikk lerkanidipin og 603 pasienter som fikk placebo) og i aktivkontrollerte og ukontrollerte kliniske langtidsstudier av i alt 3 676 hypertensive pasienter som fikk lerkanidipin.

De vanligst rapporterte bivirkningene i kliniske studier og fra erfaring etter markedsføring er: perifert ødem, hodepine, rødme, takykardi og palpitasjoner.

Bivirkningstabell

I tabellen nedenfor er bivirkningene som er rapportert i kliniske studier og fra erfaring etter markedsføring med rimelig sannsynlig årsakssammenheng listet opp i henhold til MedDRA organklasser og frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er observerte bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

MedDRA organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet			hypersensitivitet	
Nevrologiske sykdommer	hodepine	svimmelhet	somnolens, synkope	
Hjertesykdommer	takykardi, palpitasjoner		angina pectoris	
Karsykdommer	rødme	hypotensjon		
Gastrointestinale sykdommer		dyspepsi, kvalme, smerte i øvre abdomen	oppkast, diaré	gingival hypertrofi ¹ , peritonealt uklart dialysat ¹
Sykdommer i lever og galleveier				forhøyede transaminaser i serum ¹
Hud- og underhudssykdommer		utslett, kløe	urtikaria	angioødem ¹
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		myalgi		

Sykdommer i nyre og urinveier		polyuri	pollakiuri	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	perifert ødem	asteni, fatigue	brystsmerter	

¹bivirkninger fra spontanrapportering etter markedsføring fra hele verden

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I placebokontrollerte kliniske studier var forekomsten av perifert ødem 0,9 % for lerkandipin 10–20 mg og 0,83 % for placebo. Denne frekvensen nådde 2 % i den totale studiepopulasjonen, inkludert kliniske langtidsstudier.

Lerkandipin ser ikke ut til å ha noen uheldig innvirkning på blodsukker og serumlipidnivåer. Noen dihydropyridiner kan sjeldent føre til prekordial smerte eller angina pectoris. Pasienter med eksisterende angina pectoris kan i svært sjeldne tilfeller få angrep med økt frekvens, varighet eller alvorlighetsgrad. Isolerte tilfeller av myokardinfarkt kan observeres.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens Legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved erfaringer etter markedsføring med lerkandipin er det rapportert noen tilfeller av overdosering i områdene 30–40 mg opp til 800 mg, inkludert rapporter om selvmordsforsøk.

Symptomer

Som for andre dihydropyridiner resulterer overdosering med lerkandipin i kraftig perifer vasodilatasjon med markert hypotensjon og reflekstakykardi. Ved svært høye doser kan imidlertid den perifere selektiviteten gå tapt, og det kan medføre bradykardi og negativ inotrop effekt. De vanligste bivirkningene som er forbundet med tilfeller av overdosering er hypotensjon, svimmelhet, hodepine og palpitasjoner.

Behandling

Klinisk signifikant hypotensjon krever aktive kardiovaskulære tiltak, bl.a. hyppig overvåking av hjerte- og respirasjonsfunksjon, heving av ekstremiteter og oppfølging av sirkulerende væskevolum og utskilt urinvolum.

Tatt i betraktning den langvarige farmakologiske effekten av lerkandipin, bør pasientens kardiovaskulære status overvåkes i en periode på minst 24 timer.

Siden legemidlet har høy proteinbinding, er dialyse etter all sannsynlighet ikke effektivt. Hos pasienter der det forventes moderat til alvorlig intoksikasjon, bør det innsettes nøye overvåking.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Selektive kalsiumantagonister med primært vaskulær virkning - Dihydropyridinderivater. ATC-kode: C08CA13

Virkningsmekanisme

Lerkanidipin er en kalsiumantagonist i dihydropyridingruppen og hemmer den transmembrane innførsel av kalsiumioner til hjertemusklér og glatt muskulatur. Den antihypertensive virkningen skyldes en direkte relakserende effekt på glatt muskulatur i blodkar som dermed minsker den totale perifere karmotstand.

Farmakodynamiske effekter

Lerkanidipins høye membran fordelingskoeffisient gir, til tross for en kort farmakokinetisk plasmahalveringstid, en forlenget antihypertensiv virkning. På grunn av sin høye vaskulære selektivitet har lerkanidipin ingen negative inotrope effekter.

Siden vasodilatasjonen induisert av lerkanidipin skjer gradvis, er det sjelden observert akutt hypotensjon med reflekstakykardi hos hypertensive pasienter.

Som for andre asymmetriske 1,4-dihydropyridiner, skyldes den antihypertensive effekten av lerkanidipin i hovedsak dens (S)-enantiomer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Klinisk effekt og sikkerhet med lerkanidipin med dosen 10–20 mg én gang daglig er blitt vurdert i dobbeltblindede, placebokontrollerte kliniske studier (med 1 200 pasienter som fikk lerkanidipin og 603 pasienter som fikk placebo) og i aktivkontrollerte og ukontrollerte kliniske langtidsstudier av i alt 3 676 hypertensive pasienter.

De fleste kliniske studiene er utført hos pasienter med mild til moderat essensiell hypertensjon (inkludert eldre og diabetiske pasienter) som fikk lerkanidipin alene eller i kombinasjon med ACE-hemmere, diuretika eller betablokkere.

Foruten de kliniske studiene som er utført som støtte for de terapeutiske indikasjonene, viste en annen liten ukontrollert, men randomisert studie av pasienter med alvorlig hypertensjon (gjennomsnittlig $\pm$ SD diastolisk blodtrykk på $114,4 \pm 3,7$ mm Hg), at blodtrykket ble normalisert hos 40 % av 25 pasienter som fikk en daglig dose på 20 mg og hos 56 % av 25 pasienter som fikk to daglige doser på 10 mg lerkanidipin. I en kontrollert randomisert dobbelblind studie versus placebo hos pasienter med isolert systolisk hypertensjon reduserte lerkanidipin det systoliske blodtrykket fra en gjennomsnittlig initialverdi på $172,6 \pm 5,6$ mmHg til $140,2 \pm 8,7$ mmHg.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke utført kliniske studier i den pediatriske populasjonen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Lerkanidipin absorberes fullstendig etter peroralt inntak av 10-20 mg og maksimale plasmakonsentrasjoner på henholdsvis (+ S.D.) $3,30 \pm 2,09$ ng/ml og $7,66 \pm 5,90$ ng/ml oppnås ca. 1,5-3 timer etter dosering.

Lerkanidipins 2 enantiomere viser en lignende plasmanivå-profil: tiden til maksimal plasmakonsentrasjon er den samme, maksimal plasmakonsentrasjon og AUC er i gjennomsnitt 1,2 ganger høyere for (S)-enantiomeren, og de 2 enantiomeres eliminasjonshalveringstid er stort sett den samme. Det er ikke observert noen *in vivo* interkonversjon av enantiomere.

Som følge av den høye førstepassasjemetabolismen er den absolutte biotilgjengeligheten av peroralt administrert lerkandipin omkring 10 % hos ikke-fastende pasienter, men den reduseres til 1/3 når den gis til friske fastende frivillige.

Lerkandipins perorale tilgjengelighet øker firedobbelte når lerkandipin inntas opptil 2 timer etter et fettriikt måltid. Lerkandipin bør derfor tas før måltider.

Distribusjon

Distribusjonen fra plasma til vev og organer er hurtig og omfattende.

Graden av serum proteinbinding av lerkandipin overskrider 98 %. I og med at plasmaprotein-nivåene er redusert hos pasienter med alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon, kan den frie fraksjonen av preparatet øke hos disse.

Biotransformasjon

Lerkandipin metaboliseres i stor grad av CYP3A4; ingen spor av morsubstansen er funnet i urin eller feces. Lerkandipin blir hovedsakelig omdannet til inaktive metabolitter, og ca. 50 % av dosen skilles ut i urinen.

In vitro-forsøk med humane levermikrosomer har vist at lerkandipin til en viss grad hemmer CYP 3A4 og CYP2D6 ved konsentrasjoner henholdsvis 160 og 40 ganger høyere enn de som maksimalt ble oppnådd i plasma etter en dose på 20 mg.

Dessuten har interaksjonsstudier hos mennesker vist at lerkandipin ikke endrer plasmanivåene av midazolam, et typisk substrat for CYP3A4, eller metoprolol, et typisk substrat for CYP2D6. Derfor vil det ved terapeutiske doser av lerkandipin ikke forventes hemming av biotransformasjonen til legemidler som metaboliseres av CYP3A4 og CYP2D6.

Eliminasjon

Eliminasjon skjer hovedsakelig gjennom biotransformasjon.

Den terminale gjennomsnittlige halveringstiden er beregnet til 8-10 timer, og den terapeutiske effekten varer i 24 timer på grunn av den høye bindingen til lipidmembraner. Ingen akkumulering ble sett ved gjentatt tilførsel.

Linearitet/ikke-linearitet

Peroral administrasjon av lerkandipin fører til lerkandipinnivåer i plasma som ikke er direkte proporsjonale med doseringen (ikke-lineær kinetikk). Etter 10, 20 eller 40 mg ble det observert maksimalkonsentrasjoner i forholdet 1:3:8 og arealet under kurven for plasmakonsentrasjon mot tid var i forholdet 1:4:18, hvilket tyder på en økende metning av førstepassasjemetabolismen.

Biotilgjengeligheten øker derfor når dosen øker.

Eldre og pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon

Hos eldre pasienter og hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon, viser lerkandipins farmakokinetikk seg ikke å avvike fra den generelle pasientpopulasjonen. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller dialyseavhengige pasienter, viser høyere nivåer (ca. 70 %) av legemidlet. Hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon, vil lerkandipins systemiske biotilgjengelighet sannsynligvis øke, da preparatet vanligvis i stort omfang metaboliseres i leveren.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogent potensial og reproduksjonstoksitet.

Sikkerhetsfarmakologiske data fra dyreforsøk har vist at det ikke er noen form for påvirkning av det autonome nervesystem, sentralnervesystemet eller på mage- og tarmfunksjonen ved antihypertensive doser.

De mest relevante virkninger observert i langtidsstudier på rotter og hund, var direkte eller indirekte relatert til kjente virkninger av høye doser kalsiumantagonister, hovedsakelig avspeilet i overdreven farmakodynamisk aktivitet.

Lerkanidipin viser ingen tegn til gentoksisitet eller karsinogenitet.

Fertilitet og generell forplantningsevne hos rotter var upåvirket av behandling med lerkanidipin.

Det var ingen tegn på teratogen virkning hos rotter og kaniner. Hos rotter førte høye doser lerkanidipin imidlertid til pre- og post-implantasjonstap og forsinkelse i fosterutviklingen.

Lerkanidipin gitt i høye doser (12 mg/kg/dag) under fødselsveer, gav opphav til dystoki.

Distribusjonen av lerkanidipin og/eller dets metabolitter hos drektige dyr og deres utskillelse i brystmelk er ikke undersøkt.

Metabolitter er ikke evaluert separat i toksisitetsstudier.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Tablettkjerne:

Magnesiumstearat

Povidon

Natriumstivelseglykolat (type A)

Laktosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Drasjering:

Lerkanidipin Actavis 10 mg filmdrasjerte tabletter:

Makrogol

Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert

Talkum

Titandioksid (E 171)

Gult jernoksid (E 172)

Lerkanidipin Actavis 20 mg filmdrasjerte tabletter:

Makrogol

Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert

Talkum

Titandioksid (E 171)

Gult jernoksid (E172)

Rødt jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blisterpakninger

3 år

Tablettbeholder

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Aluminium/PVC/PVDC blisterbrett: Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Tablettbeholder: Oppbevares i originalpakningen. Holde beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterbrett (Aluminium/PVC/PVDC) med gjennomtrykksfolie.

Tablettbeholder (HDPE) forseget med LDPE-hette.

Pakningsstørrelser:

Blisterpakninger (Aluminium/PVC/PVDC):

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

Lerkanidipin Actavis 20 mg filmdrasjerte tabletter: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 filmdrasjerte tabletter

Tablettbeholder:

Lerkanidipin Actavis 10 mg filmdrasjerte tabletter: 100 filmdrasjerte tabletter

Lerkanidipin Actavis 20 mg filmdrasjerte tabletter: 100 filmdrasjerte tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Island

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 08-5688

20 mg: 08-5689

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04. mai 2010

Dato for siste fornyelse: 24. september 2014

10. OPPDATERINGSDATO

14.09.2023