

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lercanidipine Orion 10 mg filmdrasjerte tabletter
Lercanidipine Orion 20 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Lercanidipine Orion 10 mg filmdrasjerte tabletter

Én filmdrasjert tablett inneholder 10 mg lercanidipinhydroklorid, tilsvarende 9,4 mg lercanidipin.

Lercanidipine Orion 20 mg filmdrasjerte tabletter

Én filmdrasjert tablett inneholder 20 mg lercanidipinhydroklorid, tilsvarende 18,8 mg lercanidipin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Lercanidipine Orion 10 mg filmdrasjerte tabletter

Gule, runde, bikonvekse filmdrasjerte tabletter med delestrek på den ene siden og glatte på den andre. Tablett diameter er 6,5 mm.

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

Lercanidipine Orion 20 mg filmdrasjerte tabletter

Rosa, runde, bikonvekse filmdrasjerte tabletter med delestrek på den ene siden og glatte på den andre. Tablett diameter er 8,5 mm.

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Lercanidipine Orion er indisert til behandling av mild til moderat essensiell hypertensjon hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

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

Hos personer hvor monoterapi ikke gir tilfredsstillende effekt, kan det være gunstig å kombinere lercanidipin 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 hos eldre.

Pediatrisk populasjon:

Sikkerhet og effekt av Lercanidipine Orion hos barn opptil 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon:

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

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

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Tabletten bør svelges med tilstrekkelig mengde væske (f.eks. et glass vann).

Forholdsregler før håndtering eller administrasjon av dette legemidlet:

- Behandlingen skal helst gis om morgenen, minst 15 minutter før frokost.
- Dette legemidlet skal ikke gis sammen med grapefruktjuice (se pkt. 4.3 og 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor enhver form for dihydropyridiner eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- obstruksjon av utløpet av venstre ventrikkel
- ubehandlet hjertesvikt
- ustabil angina pectoris eller nylig (mindre enn 1 måned siden) hjerteinfarkt
- alvorlig nedsatt leverfunksjon
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min), inkludert pasienter som får 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 lercanidipin brukes hos pasienter med syk sinus-syndrom (som ikke har pacemaker).

Venstre ventrikkel-dysfunksjon

Forsiktighet skal også utvises ved behandling av pasienter med venstre ventrikkel-dysfunksjon, selv om kontrollerte hemodynamiske studier ikke har vist nedsatt ventrikkelfunksjon.

Iskemisk hjertesykdom

Det antydes at pasienter med iskemisk hjertesykdom viser en økt kardiovaskulær risiko ved behandling med visse korttidsvirkende dihydropyridiner. Selv om lercanidipin er langtidsvirkende, skal forsiktighet utvises ved behandling av disse pasientene. Noen dihydropyridiner kan i sjeldne tilfeller føre til prekordial smerte eller angina pectoris. Pasienter med eksisterende angina pectoris kan i svært sjeldne tilfeller få anfall med økt frekvens, varighet eller alvorlighetsgrad. Isolerte tilfeller av myokardinfarkt kan observeres (se pkt. 4.8).

Bruk ved nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Det skal utvises særlig forsiktighet når behandling startes hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Selv om den vanlige anbefalte dosen på 10 mg kan tolereres, bør økning til 20 mg daglig skje med forsiktighet.

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

Lerkanidipin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller nyrefunksjon ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$), inkludert pasienter som får hemodialyse (se pkt. 4.2 og 4.3).

Peritonealdialyse

Lerkanidipin er blitt forbundet med utvikling av uklar peritonealvæske hos pasienter som får peritonealdialyse. Denne uklarheten skyldes økt konsentrasjon av triglyserider i peritonealvæsken. Selv om mekanismen er ukjent, pleier uklarheten å forsvinne etter seponering av lerkanidipin. Det er viktig å kjenne til dette forholdet da uklar peritonealvæske feilaktig kan forveksles med infeksjons peritonitt med påfølgende unødvendig sykehusinnleggelse og empirisk administrasjon av antibiotika.

CYP3A4-induktorer

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

Alkohol

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

Hjelpestoffer

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

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av lerkanidipin er ikke fastslått hos barn.

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 plasmanivåer av lerkanidipin (15 ganger økning av AUC og 8 ganger økning av C_{max} av enantiomeren S-lerkanidipin).

Samtidig forskrivning av lerkanidipin og CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, erytromycin, troleandomycin, klaritromycin) skal 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 viste at plasmakonsentrasjonen av lerkanidipin ikke endret seg når ciklosporin ble gitt 3 timer etter inntak av lerkanidipin, mens AUC for ciklosporin økte med 27 %. Samtidig administrering av lerkanidipin og ciklosporin førte imidlertid 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

Som for andre dihydropyridiner er lerkandipin følsom overfor hemming av metabolismen forårsaket av grapefruktjuice, noe som kan føre til økt systemisk tilgjengelighet og økt hypotensiv effekt. Lerkandipin skal ikke tas sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk anbefales ikke

CYP3A4-induktorer

Samtidig administrering av lerkandipin og CYP3A4-induktorer som antikonvulsiva (f.eks. fenytoin, karbamazepin) og rifampicin bør gjøres med forsiktighet, ettersom den antihypertensive effekten kan reduseres. 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 utvises når lerkandipin administreres sammen med andre CYP3A4-substrater, som terfenadin, astemizol, klasse III-antiarytmika som amiodaron, kinidin og sotalol.

Midazolam

Ved peroral administrering av en dose på 20 mg lerkandipin sammen med midazolam til eldre frivillige forsøkspersoner, økte absorpsjonen av lerkandipin med ca. 40 %, og reduserte absorpsjonshastigheten (t_{max} ble forsinket fra 1,75 til 3 timer). Konsentrasjonen av midazolam var uendret.

Metoprolol

Når lerkandipin ble administrert sammen med metoprolol, en betablokker som hovedsakelig skilles ut via leveren, ble biotilgjengeligheten av metoprolol ikke endret, mens lerkandipins biotilgjengelighet ble redusert med 50 %. Denne effekten kan skyldes den reduserte blodgjennomstrømmingen i leveren forårsaket av betablokkere, og kan derfor også forekomme med andre legemidler i denne gruppen. Lerkandipin kan derfor trygt gis sammen med beta-adrenoreseptor-blokkerende legemidler, men justering av dosen kan være nødvendig.

Digoksin

Ved samtidig administrering av 20 mg lerkandipin til pasienter som fikk kronisk behandling med beta-metyldigoksin, ble det ikke observert noen farmakokinetisk interaksjon. Det ble imidlertid observert en gjennomsnittlig økning på 33 % av C_{max} for digoksin, mens AUC og nyreclearance ikke var signifikant endret. Pasienter som får samtidig behandling med digoksin bør overvåkes nøye med hensyn til kliniske tegn på digoksintoksisitet.

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 $\pm$ 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 simvastatins AUC økte med 56 % og dets aktive

metabolitt β -hydrokysyre med 28 %. Slike forandringer er sannsynligvis uten klinisk relevans. Det forventes ikke interaksjon mellom legemidlene når lerkandipin administreres om morgenen, og simvastatin om kvelden, som indisert for slikt legemiddel.

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 foreligger ingen data på bruken av lerkandipin hos gravide kvinner. Dyrestudier har ikke vist teratogene effekter (se pkt. 5.3), men dette er observert med andre dihydropyridinforbindelser. Lerkandipin anbefales ikke under svangerskap og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

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

Fertilitet

Ingen kliniske data er tilgjengelige for lerkandipin. Reversible biokjemiske forandringer i spermatozoahodet som kan hemme befruktningen er rapportert hos enkelte pasienter som er behandlet med kalsiumantagonister. I tilfeller hvor gjentatt *in vitro*-fertilisering ikke lykkes og der man ikke finner annen forklaring, bør kalsiumantagonister vurderes som en mulig årsak.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lerkandipin har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner. Forsiktighet bør imidlertid utvises da svimmelhet, asteni, fatigue og, i sjeldne tilfeller, somnolens kan forekomme.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av lerkandipin med dosen 10–20 mg én gang daglig er blitt vurdert i dobbeltblindede, placebokontrollerte kliniske studier (med 1200 pasienter som fikk lerkandipin og 603 pasienter som fikk placebo) og i aktivkontrollerte og ukontrollerte kliniske langtidsstudier av 3676 pasienter med hypertensjon som fikk lerkandipin.

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

Bivirkningstabell

I tabellen nedenfor er bivirkningene som er rapportert i kliniske studier og fra erfaringer etter markedsføring med sannsynlig årsakssammenheng listet opp i henhold til MedDRA organsystemklasse og frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er observerte bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

	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, øvre abdominalsmerter	Oppkast, diaré	Gingival hypertrofi ¹ , uklart peritonealt dialysat
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	Pollakisuri	
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 10-20 mg lerkandipin og 0,83 % for placebo. Denne frekvensen nådde 2 % i den totale studiepopulasjonen, inkludert kliniske langtidsstudier.

Lerkandipin synes ikke å ha noen uheldig innvirkning på blodsukker eller serumlipidnivåer.

Noen dihydropyridiner kan i sjeldne tilfeller føre til prekordial smerte eller angina pectoris. Pasienter med eksisterende angina pectoris kan i svært sjeldne tilfeller få anfall 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 med doser på 30-40 mg opptil 800 mg, inkludert rapporter om selvmordsforsøk.

Symptomer

Som for andre dihydropyridiner kan overdosering med lerkandipin forårsake kraftig perifer vasodilatasjon med markert hypotensjon og reflekstakykardi. Ved svært høye doser kan imidlertid den perifere selektiviteten gå tapt, og det kan gi 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 samt kontroll av sirkulerende væskevolum og utskilt urinvolum. Tatt i betraktning den forlengede farmakologiske effekten av lerkandipin, er det viktig at pasientens kardiovaskulære status overvåkes i minst 24 timer. Siden legemidlet har høy proteinbinding, er det ikke sannsynlig at dialyse er effektivt. Hos pasienter der det forventes moderat til alvorlig intoksikasjon, bør det innsettes nøye overvåking.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kalsiumantagonister, dihydropyridinderivat.

ATC-kode: C08CA13

Virkningsmekanisme

Lerkandipin er en kalsiumantagonist i dihydropyridingruppen og hemmer transmembran influx av kalsiumioner til hjertemuskler 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

Lerkandipins høye membranfordelingskoeffisient gir, til tross for en kort farmakokinetisk plasmahalveringstid, en forlenget antihypertensiv virkning. På grunn av sin høye vaskulære selektivitet har lerkandipin ingen negative inotrope effekter.

Siden vasodilatasjonen induert av lerkandipin 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 lerkandipin, som er et racemat, i hovedsak dens (S)-enantiomer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Klinisk effekt og sikkerhet av lerkandipin med dose 10–20 mg én gang daglig er blitt vurdert i dobbeltblindede, placebokontrollerte kliniske studier (med 1200 pasienter som fikk lerkandipin og 603 pasienter som fikk placebo) og i aktivkontrollerte og ukontrollerte kliniske langtidsstudier av 3676 pasienter med hypertensjon.

De fleste kliniske studiene er utført hos pasienter med mild til moderat essensiell hypertensjon (inkludert eldre og diabetiske pasienter) som fikk lerkandipin 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 + SD diastolisk blodtrykk på 114,5 + 3,7 mmHg), at blodtrykket ble normalisert hos 40 % av 25 pasienter som fikk 20 mg én gang daglig, og hos 56 % av 25 pasienter som fikk 10 mg 2 ganger daglig. I en kontrollert randomisert dobbeltblind studie versus placebo hos pasienter med isolert systolisk hypertensjon reduserte lerkandipin det systoliske blodtrykket fra en gjennomsnittlig initialverdi på 172,6 + 5,6 mmHg til 140,2 + 8,7 mmHg.

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 3,30 ng/ml + 2,09 (standardavvik) og 7,66 ng/ml + 5,90 (standardavvik) 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 enantiomerenes 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 lerkanidipin omkring 10 % hos ikke-fastende pasienter, men den reduseres til 1/3 når den gis til friske frivillige tatt fastende.

Lerkanidipins perorale tilgjengelighet øker 4 ganger når lerkanidipin inntas opptil 2 timer etter et fettriikt måltid. Lerkanidipin bør derfor tas før måltider.

Distribusjon

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

Graden av serum-proteinbinding av lerkanidipin overskrider 98 %. I og med at plasmaprotein-nivåene er redusert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon, kan den frie fraksjonen av virkestoffet øke hos disse.

Biotransformasjon

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

In vitro-forsøk med humane levermikrosomer har vist at lerkanidipin til en viss grad hemmer CYP3A4 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 lerkanidipin ikke endrer plasmanivåene av midazolam, et typisk substrat for CYP3A4, eller av metoprolol, et typisk substrat for CYP2D6. Derfor vil det ved terapeutiske doser av lerkanidipin ikke forventes hemming av biotransformasjonen til legemidler som metaboliseres via 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 lerkanidipin fører til lerkanidipinnivåer 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.

Ytterligere informasjon vedrørende spesielle populasjoner

Hos eldre pasienter og hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon, viser lerkanidipins farmakokinetikk ikke å avvike fra den generelle pasientpopulasjonen. Pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon eller dialyseavhengige pasienter, viser høyere nivåer, (ca. 70 %) av

virkestoffet. Hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon, vil lerkandipins systemiske biotilgjengelighet sannsynligvis øke, da legemidlet vanligvis i stort omfang metaboliseres i lever.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske 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 farmakologisk aktivitet.

Lerkandipin viser ingen tegn til gentoksisitet eller karsinogenitet.

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

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

Lerkandipinhydroklorid gitt i høye doser (12 mg/kg/dag) under fødsel, ga opphav til dystoci.

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

Metabolitter er ikke evaluert separat i toksisitetstests.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Lercanidipine Orion 10 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne:

Maistivelse
Natriumstivelseglykolat
Silika, kolloidal vannfri
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Poloksamer
Natriumstearyl fumarat
Makrogol

Filmdrasjering:

Hypromellose
Makrogol
Gult jernoksid (E 172)
Titandioksid (E 171)

Lercanidipine Orion 20 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Maistivelse
Natriumstivelseglykolat

Silika, kolloidal vannfri
Povidon
Natriumstearyl fumarat

Filmdrasjering:

Hypromellose
Makrogol
Rødt jernoksid (E 172)
Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Lercanidipine Orion 10 mg filmdrasjerte tabletter

PVC-Aluminium blisterbrett eller PVC/PVDC-Aluminium blisterbrett i esker

Pakningsstørrelser: 7, 14, 28, 35, 42, 50, 56, 98, 100, 280 (10x28) filmdrasjerte tabletter

Lercanidipine Orion 20 mg filmdrasjerte tabletter

Pakningsstørrelser: 7, 14, 28, 35, 42, 50, 56, 98, 100, 280 (10x28) filmdrasjerte tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 16-11453
20 mg: 16-11454

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

24.05.2017

10. OPPDATERINGSDATO

11.09.2020