

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zanidip 10 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg lerkandipinhydroklorid (tilsvarende 9,4 mg lerkandipin)

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 30 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Gul, rund, 6,5 mm, bikonveks tablett med delestrek på den ene siden. Delestreken er kun ment 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

Zanidip er indisert til voksne til 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 to uker før maksimal antihypertensiv effekt er oppnådd.

Hos personer der monoterapi ikke gir tilfredsstillende effekt, kan det være gunstig å kombinere Zanidip 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

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

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

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

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

Administrasjonsmåte

Forholdsregler før håndtering eller administrasjon av dette legemidlet:

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

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Venstre ventrikkel-obstruksjon
- Ubehandlet kongestiv hjertesvikt.
- Ustabil angina pectoris eller nylig (mindre enn 1 måned) hjerteinfarkt
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min), inkludert pasienter som gjennomgår hemodialyse.
- Samtidig administrasjon av:
 - o sterke CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.5)
 - o ciklosporin (se pkt. 4.5)
 - o grapefrukt eller grapefruktjuice (se pkt. 4.5)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sick sinus-syndrom

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

Venstre ventrikkel-dysfunksjon

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

Iskemisk hjertesykdom

Visse kortvirkende 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 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 (se pkt. 4.8).

Bruk ved nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Det skal utvises særlig forsiktighet ved oppstart av behandling 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.

Lerkanidipin 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

Lerkanidipin 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 lerkanidipin. Det er viktig å kjenne til dette forholdet da uklart dialysat feilaktig kan oppfattes som infeksøs peritonitt med påfølgende unødvendig sykehusinnleggelse og empirisk administrasjon av antibiotika.

CYP3A4-indusere

CYP3A4-indusere 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 under behandling, fordi alkohol kan forsterke effekten av vasodilaterende antihypertensiva (se pkt. 4.5).

Laktose

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

Natrium

Zanidip 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 vist hos barn.

4.5 Interaksjoner 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 elimineringen av lerkanidipin. En interaksjonsstudie med en kraftig CYP3A4-hemmer, ketokonazol, viste en betydelig økning i plasmanivåer av lerkanidipin (en 15-ganger økning av AUC og 8-ganger økning av C_{max} , av eutomer S-lerkanidipin). Administrering av lerkanidipin sammen med hemmere av CYP3A4 (f.eks. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, erytromycin, troleandomycin, klaritromycin) bør unngås (se pkt. 4.3).

Ciklosporin

Økte plasmakonsentrasjoner av både lerkanidipin og ciklosporin er observert etter samtidig administrasjon. En studie av friske frivillige har vist at da ciklosporin ble administrert 3 timer etter inntak av lerkanidipin, ble plasmanivåene av lerkanidipin ikke endret, men AUC for ciklosporin økte med 27 %. Samtidig administrasjon av lerkanidipin og ciklosporin har imidlertid forårsaket 3-dobling av plasmanivåene av lerkanidipin og en økning på 21 % av AUC for ciklosporin. Ciklosporin og lerkanidipin må ikke administreres samtidig (se pkt. 4.3).

Grapefrukt eller grapefruktjuice

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

Samtidig bruk anbefales ikke

CYP3A4-indusere

Samtidig administrering av lerkandipin og CYP3A4-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 lerkandipin administreres sammen med andre CYP3A4-substrater, som terfenadin, astemizol, klasse III-antiarytmika som amiodaron, samt kinidin og sotalol.

Midazolam

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

Metoprolol

Da lerkandipin ble administrert sammen med metoprolol, en betablokker som hovedsakelig elimineres 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 medikamenter, men justering av dosen kan være nødvendig.

Digoksin

Ved samtidig administrering av 20 mg lerkandipin til pasienter som ble kronisk behandlet med- β -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 renal clearance ikke var signifikant endret. Pasienter som får samtidig behandling med digoksin bør følges nøye med hensyn til kliniske tegn på digoksintoksitet.

Samtidig bruk med andre legemidler

Fluoksetin

En interaksjonsstudie med fluoksetin (en hemmer av CYP2D6 og CYP3A4), gjennomført hos frivillige med en alder 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

Da en dose med 20 mg lerkandipin ble administrert samtidig med 40 mg simvastatin gjentatte ganger, var det ingen signifikante endringer i AUC for lerkandipin, men AUC for simvastatin økte med 56 % og simvastatins aktive hovedmetabolitt betahydroksyisyre økte med 28 %. Det er ikke sannsynlig at disse endringene er klinisk relevante. Det er ikke forventet noen interaksjoner når lerkandipin administreres om morgenen og simvastatin om kvelden, som indisert for slikt legemiddel.

Diuretika og andre ACE-hemmere

Lerkanidipin kan trygt administreres sammen med diuretika og ACE-hemmere.

Andre legemidler som påvirker blodtrykket

Som for alle antihypertensiva kan man se en økt hypotensiv effekt når lerkanidipin 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 om bruken av lerkanidipin hos gravide kvinner. Dyrestudier med lerkanidipin har ikke vist teratogene effekter (se pkt. 5.3), men dette er observert med andre dihydropyridinforbindelser. Lerkanidipin anbefales ikke under svangerskap og hos kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon.

Amming

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

Fertilitet

Ingen kliniske data er tilgjengelig for lerkanidipin. 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 eller bruke maskiner

Lerkanidipin har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner. Forsiktighet bør imidlertid utvises da svimmelhet, asteni, tretthet 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 dobbeltblinde, 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 bivirkninger i kliniske studier og erfaringer etter markedsføring er: perifert ødem, hodepine, rødme, takykardi og palpitasjoner.

Liste over bivirkninger i tabellform

I tabellen nedenfor er bivirkningene som er rapportert i kliniske studier og erfaringer etter markedsføring med rimelig 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 i fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er observerte bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

MedDRA organklassesytem	Vanlige	Mindre vanlige	Jeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsytemet			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 , uklart 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	pollakiuri	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	perifert ødem	asteni, tretthet	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 Overdose

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

Symptomer

Som for andre dihydropyridiner kan overdosering med lerkandipin forventes å forårsake 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 til 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 prolongerte farmakologiske effekten av lerkandipin, bør ved en ev. overdosering, 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: C08C A13

Virkningsmekanisme

Lerkandipin er en kalsiumantagonist i dihydropyridingruppen og hemmer den transmembrane innstrømmingen av kalsium i hjertemusklatur og glatt muskulatur.

Mekanismen til denne antihypertensive effekten er basert på en direkte relakserende effekt på vaskulær glatt muskulatur som fører til redusert total perifer motstand.

Farmakodynamiske effekter

Til tross for sin korte farmakokinetiske halveringstid i plasma har lerkandipin en langvarig antihypertensiv virkning på grunn av sin høye membranfordelingskoeffisient, og på grunn av høy vaskulær selektivitet har lerkandipin ikke negativ inotropisk effekt.

Siden vasodilatasjon induisert av Zanidip skjer gradvis, har akutt hypotensjon med reflekstakykardi sjelden blitt observert hos hypertensive pasienter.

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Klinisk effekt og sikkerhet med lerkandipin med dosen 10–20 mg én gang daglig er blitt vurdert i dobbeltblinde, placebokontrollerte kliniske studier (med 1 200 pasienter som fikk lerkandipin 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 lerkandipin alene eller i kombinasjon med ACE-hemmere, diuretika eller betablokkere.

I tillegg til de kliniske studier som er gjennomført for å dokumentere de terapeutiske indikasjoner, er det utført ytterligere en liten, ukontrollert men randomisert studie av pasienter med alvorlig hypertensjon (gjennomsnittlig $\pm$ SD diastolisk blodtrykk på $114,5 \pm 3,7$ mm Hg) som viste at blodtrykket ble normalisert hos 40 % av de 25 pasientene med en daglig dose på 20 mg og hos 56 % av 25 pasienter med to daglige doser på 10 mg Zanidip. I en dobbel blind, randomisert, kontrollert studie mot placebo hos pasienter med isolert systolisk hypertensjon reduserte Lerkandipin det systoliske trykket fra en gjennomsnittlig initialverdi på $172,6 \pm 5,6$ mm Hg til $140,2 \pm 8,7$ mm Hg.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke utført kliniske studier i den pediatriske populasjonen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Zanidip 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. De to enantiomerene av lerkandipin har lik plasmaprofil, tid til maksimal plasmakonsentrasjon er lik og maksimal plasmakonsentrasjon og AUC er ca. 1,2 ganger høyere for (S)-enantiomeren og halveringstiden for de to enantiomerene er 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 Zanidip inntas opptil 2 timer etter et fettriikt måltid. Zanidip bør derfor tas før måltider.

Distribusjon

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

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

Biotransformasjon

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

In vitro eksperimenter med humane levermikrosomer har vist at lerkandipin i noen grad hemmer CYP3A4 og CYP2D6 ved konsentrasjoner 160 henholdsvis 40 ganger høyere enn de som maksimalt ble oppnådd i plasma etter en dose på 20 mg. Dessuten har interaksjonsstudier i 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 Zanidip ikke forventes hemning av biotransformasjonen til legemidler som metaboliseres av CYP3A4 og CYP2D6.

Eliminasjon

Eliminasjon skjer hovedsakelig gjennom biotransformasjon.

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

Lineæritet/ikke-lineæritet

Peroral administrasjon av Zanidip 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 førstepassasje metabolismen. Biotilgjengeligheten øker derfor når dosen øker.

Spesielle populasjoner

Hos eldre pasienter og hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon, viser lerkandipins farmakokinetikk ikke å avvike fra den generelle pasientpopulasjonen. Pasienter med sterkt 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 lever.

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 mave- 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.

Lerkandipin oppviser ingen tegn til gentoksisitet eller karsinogen risiko.

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 foranlediget lerkandipin i høye doser imidlertid pre- og post-implantasjonstap og forsinkelse i fosterutviklingen.

Lerkandipinhydroklorid gitt i høye doser (12 mg/kg/dag) under fødselsveer, gav opphav til dystoki. Fordelingen av lerkandipin og/eller dets metabolitter hos drektige dyr og deres utskillelse i brystmelk er ikke undersøkt.

Metabolitter er ikke evaluert separat i toksisitetsforsøk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat

Natriumglykolatstivelse

Povidon K30

Magnesiumstearat

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Filmdrasjering:

Hypromellose

Titandioksyd (E171)

Makrogol 6000

Jernoksyd (E172)

Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/aluminium blisterbrett

Pakningsstørrelser: 28, 56 og 98 filmdrasjerte tabletter*

*Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Recordati Ireland Limited

Raheens East

Ringaskiddy Co. Cork

P43 KD30

Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

98-6653

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05. mai 2000

Dato for siste fornyelse: 03. juli 2008

10. OPPDATERINGSDATO

12.08.2021