

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Lercanidipine Orion 10 mg filmdragerade tabletter
Lercanidipine Orion 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Lercanidipine Orion 10 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller lercanidipinhydroklorid 10 mg motsvarande 9,4 mg lercanidipin.

Lercanidipine Orion 20 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller lercanidipinhydroklorid 20 mg motsvarande 18,8 mg lercanidipin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Lercanidipine Orion 10 mg filmdragerade tabletter

Gula, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med en skåra på ena sidan och släta på den andra sidan. Tablettens diameter är 6,5 mm.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

Lercanidipine Orion 20 mg filmdragerade tabletter

Rosa, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med en skåra på ena sidan och släta på den andra sidan. Tablettens diameter är 8,5 mm.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lercanidipine Orion är indicerat hos vuxna för behandling av lätt till måttlig essentiell hypertoni.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen är 10 mg peroralt en gång dagligen minst 15 minuter före måltid. Dosen kan ökas till 20 mg beroende på den enskilda patientens respons.

Dostitrering bör ske gradvis eftersom det kan ta omkring två veckor innan maximal antihypertensiv verkan uppnås.

För vissa individer där monoterapi med ett antihypertensivt läkemedel inte ger tillfredsställande effekt kan det vara lämpligt att lägga till lercanidipin till behandling med betareceptorblockerande läkemedel (atenolol), diuretikum (hydroklorotiazid) eller ACE-hämmare (kaptopril eller enalapril).

Eftersom dosresponskurvan är brant med en plåt vid doser mellan 20-30 mg är det osannolikt att man får en bättre effekt med högre doser medan riskerna för biverkningar ökar.

Äldre:

Försiktighet bör iakttas när man påbörjar behandling av äldre patienter, även om farmakokinetiska data och klinisk erfarenhet tyder på att den dagliga dosen inte behöver justeras.

Pediatrisk population:

Säkerhet och effekt av Lercanidipine Orion för barn upp till 18 år har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Nedsatt njur- eller leverfunktion:

Försiktighet bör iakttas när behandling påbörjas hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion. Även om de doser som vanligen rekommenderas kan tolereras, bör dosökning till 20 mg dagligen ske med försiktighet. Den blodtryckssänkande effekten kan vara förhöjd hos patienter med nedsatt leverfunktion, och dosen kan därför behöva justeras.

Lercanidipin är kontraindicerat till patienter med gravt nedsatt lever- eller njurfunktion (GFR < 30 ml/min), inklusive patienter som genomgår dialys (se avsnitt 4.3 och 4.4.).

Administreringssätt

För oralt bruk.

Tabletten ska sväljas med tillräcklig mängd vätska (t.ex. ett glas vatten).

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet:

- Lercanidipine Orion bör helst tas på morgonen minst 15 minuter före frukost.
- Lercanidipine Orion ska inte tas tillsammans med grapefruktjuice (se avsnitt 4.3 och 4.5).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, annan dihydropyridin eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter med aortastenosis.
- Obehandlad hjärtsvikt.
- Instabil angina pectoris eller nyligen (inom 1 månad) haft en hjärtinfarkt.
- Gravt nedsatt leverfunktion.
- Gravt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min), inklusive patienter som genomgår dialys.
- Samtidigt intag av:
 - starka hämmare av CYP3A4 (se avsnitt 4.5)
 - ciklosporin (se avsnitt 4.5)
 - grapefrukt eller grapefruktjuice (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Sick-sinussyndrom

Lercanidipin bör ges med försiktighet till patienter med sick sinussyndrom (utan pacemaker).

Nedsatt vänsterkammar funktion

Försiktighet skall iakttas vid behandling av patienter med nedsatt vänsterkammarfunktion, även om kontrollerade hemodynamiska studier inte visat försämring av kammarfunktionen.

Ischemisk hjärtsjukdom

Vissa kortverkande dihydropyridinderivat kan vara förenade med ökad kardiovaskulär risk hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom. Även om lercanidipin är långtidsverkande, skall försiktighet iakttas vid behandling av dessa patienter. Vissa dihydropyridinderivat kan i sällsynta fall orsaka bröstsmärta eller angina pectoris. I mycket sällsynta fall kan patienter som redan lider av angina pectoris drabbas av tätare, svårare eller mer långdragna attacker. Enstaka fall av hjärtinfarkt har rapporterats (se avsnitt 4.8).

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Försiktighet bör iakttas när behandling påbörjas hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Även om den vanligast rekommenderade dosen, 10 mg dagligen, kan tolereras, bör en ökning till 20 mg dagligen ske med försiktighet.

Den blodtryckssänkande effekten kan vara förhöjd hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och dosen kan därför behöva justeras.

Lerkanidipin är kontraindicerat till patienter med gravt nedsatt lever- eller njurfunktion (GFR < 30 ml/min), inklusive patienter som genomgår hemodialys (se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.3).

Peritonealdialys

Lerkanidipin har associerats med bildning av grumligt peritonealt utflöde hos patienter som genomgår peritonealdialys. Grumligheten beror på en ökad triglyceridkoncentration i peritonealutflödet. Även om mekanismen är okänd, tenderar grumligheten att försvinna kort efter det att administrationen av lerkanidipin upphör. Detta är en viktig association att känna till då ett grumligt peritonealt utflöde kan misstas för en infektiös peritonit med onödig sjukhusvård och empirisk antibiotikabehandling som följd.

CYP 3A4-inducere

CYP 3A4 inducere som antiepileptika (t.ex. fenytoin, karbamazepin) och rifampicin kan reducera lerkanidipins plasmanivåer och därmed kan lerkanidipins effektivitet bli mindre än väntad (se avsnitt 4.5).

Alkohol

Alkohol bör undvikas eftersom det kan förstärka effekten av vasodilaterande, antihypertensiva läkemedel (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av lerkanidipin har inte dokumenterats hos barn.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontraindikationer vid samtidig användning

CYP3A4-hämmare

Det är känt att lerkanidipin metaboliseras via CYP 3A4 enzym och därför kan samtidig administrering av CYP 3A4 -hämmare interagera med lerkanidipins metabolism och eliminering.

En interaktionsstudie med en stark CYP 3A4 hämmare, ketokonazol, visade en avsevärd ökning i lerkanidipins plasmanivåer (en ökning med 15 gånger av AUC och 8 gånger av C_{max} för eutomer S-lerkanidipin).

Samtidig behandling med lerkanidipin och hämmare av CYP 3A4 (t.ex. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, erytromycin, troleandomycin och klaritromycin) bör undvikas (se avsnitt 4.3).

Ciklosporin

Ökade plasmanivåer av både lerkanidipin och ciklosporin har observerats efter samtidig tillförsel. En studie med unga, friska frivilliga har visat att när ciklosporin administrerades 3 timmar efter lerkanidipin ändrades inte lerkanidipins plasmanivåer, medan ciklosporins AUC ökade med 27 %. Samtidig administrering av lerkanidipin och ciklosporin har dock orsakat en trefaldig ökning av lerkanidipins plasmanivåer och en 21 % ökning av ciklosporins AUC.

Ciklosporin och lerkanidipin bör inte administreras samtidigt (se avsnitt 4.3).

Grapefrukt eller grapefruktjuice

Liksom andra dihydropyridinderivat är lerkandipin känsligt för hämning av metabolismen orsakad av grapefruktjuice vilket leder till ökad systemisk tillgänglighet och ökad hypotensiv effekt. Lerkandipin bör inte tas tillsammans med grapefruktjuice (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning som bör undvikas

CYP3A4-inducerare

Samtidig tillförsel av lerkandipin och CYP 3A4 inducerare såsom antiepileptika (t.ex. fenytoin, karbamazepin) och rifampicin bör genomföras med försiktighet eftersom den antihypertensiva effekten kan minskas och blodtrycket bör övervakas oftare än normalt (se avsnitt 4.4.).

Alkohol

Alkohol bör undvikas eftersom det kan förstärka effekten av vasodilaterande, antihypertensiva läkemedel (se avsnitt 4.4).

Försiktighetsmått inklusive dosjusteringar

CYP3A4-substrat

Försiktighet bör iakttas när lerkandipin administreras tillsammans med andra substrat till CYP 3A4, såsom terfenadin, astemizol, antiarytmika av klass III som amiodaron, kinidin, sotalol.

Midazolam

När en dos på 20 mg gavs tillsammans med midazolam peroralt till äldre frivilliga ökade lerkandipins absorption (med ca 40 %) och absorptionshastigheten minskades ($t_{\max}$ försenades från 1,75 till 3 timmar). Midazolamkoncentrationen ändrades inte.

Metoprolol

När lerkandipin administrerades tillsammans med metoprolol, en beta-blockerare som elimineras huvudsakligen via levern, ändrades inte metoprolols biotillgänglighet medan lerkandipins reducerades med 50 %. Denna effekt kan bero på minskningen av blodflödet i levern som orsakas av beta-blockerare och kan därför uppstå med andra läkemedel i samma klass. Följaktligen kan lerkandipin administreras säkert tillsammans med beta-adrenoceptor blockerande läkemedel, men dosjustering kan krävas.

Digoxin

Samtidig tillförsel av 20 mg lerkandipin hos patienter som under lång tid behandlades med β -metyldigoxin visade inga tecken på farmakokinetisk interaktion. Däremot observerades en genomsnittlig ökning med 33 % av digoxins $C_{\max}$ medan AUC och njureliminering inte ändrades signifikant. Patienter som samtidigt behandlas med digoxin bör stå under noggrann klinisk observation för att upptäcka tecken på toxiska effekter av digoxin.

Samtidig användning av andra läkemedel

Fluoxetin

En interaktionsstudie med fluoxetin (en hämmare av CYP 2D6 och CYP 3A4) utförd på frivilliga i åldern 65 ± 7 år gav ingen förändring av lerkandipins farmakokinetik.

Cimetidin

Samtidig tillförsel av en daglig dos cimetidin på 800 mg orsakar inga signifikanta förändringar av lerkandipinnivåerna i plasma men försiktighet skall iakttas vid högre doser eftersom biotillgängligheten och den blodtryckssänkande effekten hos lerkandipin kan öka.

Simvastatin

När en dos på 20 mg lerkandipin administrerades upprepade gånger tillsammans med 40 mg simvastatin ändrades inte lerkandipins AUC signifikant, medan simvastatins AUC ökade med 56 % och dess aktiva metabolit β -hydroxyacid med 28 %. Det är inte troligt att sådana ändringar har klinisk

relevans. Någon interaktion förväntas ej när lerkandipin administreras på morgonen och simvastatin på kvällen, såsom indikerats för sådana läkemedel.

Diuretika och ACE-hämmare

Lerkandipin har använts tillsammans med diuretika och ACE-hämmare utan problem.

Andra läkemedel som påverkar blodtrycket

Liksom för övriga antihypertensiva läkemedel kan en ökad hypotensiv effekt observeras när lerkandipin administreras tillsammans med andra läkemedel som påverkar blodtrycket, såsom alfa-blockerare för behandling av urinproblem, tricykliska antidepressiva läkemedel, neuroleptika. Vid samtidig behandling med kortikosteroider kan istället en minskning av den hypotensiva effekten observeras.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning av lerkandipin hos gravida kvinnor. Djurstudier har inte visat teratogena effekter (se avsnitt 5.3), men dessa har observerats med andra dihydropyridinsubstanser. Lerkandipin rekommenderas inte under graviditet och hos fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om lerkandipin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En potentiell risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Lerkandipin bör inte användas under amning.

Fertilitet

Klinisk data av lerkandipin saknas. Reversibla biokemiska förändringar som kan försämra befruktningen har noterats i huvudet på spermier hos vissa patienter som har behandlats med kanalblockerare. I de fall upprepade försök till *in vitro*-fertilisering misslyckas och där ingen annan förklaring kan hittas, bör möjligheten av kalciumkanalblockerare som orsak övervägas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lerkandipin har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Försiktighet bör dock iakttas eftersom patienten kan drabbas av yrsel, asteni, trötthet och i sällsynta fall somnolens.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Säkerheten av lerkandipin vid en dos på 10–20 mg dagligen har utvärderats i dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska prövningar (med 1 200 patienter som fick lerkandipin och 603 patienter som fick placebo) och i aktiv-kontrollerade och okontrollerade kliniska prövningar över lång tid på totalt 3 676 hypertensiva patienter som fick lerkandipin.

De vanligast rapporterade biverkningarna i kliniska prövningar och efter marknadsföring är: perifert ödem, huvudvärk, "flushing", takykardi och hjärtklappning (palpitationer).

Biverkningstabell

I tabellen nedan listas biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar och från hela världen efter marknadsföring, och för vilka det finns ett rimligt orsakssamband, efter MedDRA systemorganklass och efter frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvens presenteras biverkningarna med den allvarligaste biverkan först.

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
--	----------------	-----------------------	------------------	----------------------------

Immunsystemet			Överkänslighet	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel	Sömnighet Synkope	
Hjärtat	Takykardi Palpitationer		Angina pectoris	
Blodkärl	Flushing	Hypotension		
Magtarmkanalen		Dyspepsi Illamående Övre buksmärta	Kräkningar Diarré	Gingival hypertrofi ¹ Grumligt peritonealutflöde ¹
Lever och gallvägar				Förhöjt serum transaminas ¹
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag Pruritus	Urtikaria	Angioödem ¹
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi		
Njurar och urinvägar		Polyuri	Pollakiuri	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Perifert ödem	Asteni Trötthet	Bröstsmärta	

¹biverkningar från spontanrapportering efter marknadsföring världen över.

Beskrivning av utvalda biverkningar

I placebokontrollerade kliniska prövningar var incidensen av perifert ödem 0,9 % med lerkandipin 10–20 mg och 0,83 % med placebo. Denna frekvens nådde 2 % i den totala studiepopulationen inklusive kliniska prövningar över lång tid.

Lerkandipin tycks inte påverka blodsocker- eller serumlipidnivåer.

Vissa dihydropyridinderivat kan i sällsynta fall orsaka bröstsmärta eller angina pectoris. I mycket sällsynta fall kan patienter som redan lider av angina pectoris drabbas av tätare, svårare eller mer långdragna attacker. Enstaka fall av hjärtinfarkt har rapporterats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Efter marknadsföring av lerkandipin har några fall av överdoseringar rapporterats varierande från 30–40 mg upp till 800 mg lerkandipin, inklusive rapporterade försök att begå självmord.

Symtom

Man kan förvänta sig att lerkandipin i likhet med andra dihydropyridinderivat vid överdosering resulterar i överdriven vasodilation med markant hypotoni och reflex takyardi. Vid mycket höga doser kan emellertid den perifera selektiviteten förloras, vilket orsakar bradykardi och en negativ inotrop effekt. De vanligaste biverkningarna i samband med överdosering har varit hypotoni, yrsel, huvudvärk och hjärklappning.

Behandling

Kliniskt signifikant hypotoni erfordrar aktivt cirkulatoriskt stöd, inklusive frekvent monitorering av hjärt- och andningsfunktion, upphöjning av extremiteter och fokus på cirkulerande vätskevolym och urinproduktion. Med hänsyn till lerkandipins förlängda farmakologiska effekt är det viktigt att patientens kardiovaskulära status kontrolleras under minst 24 timmar efter överdosering. Eftersom produkten har en hög proteinbindning är dialys sannolikt inte effektiv. Patienter för vilka en måttlig till svår förgiftning väntas bör observeras på sjukhus.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kalciumantagonister, dihydropyridin-derivat, ATC-kod: C08CA13

Verkningsmekanism

Lerkandipin är en kalciumantagonist som tillhör gruppen dihydropyridinderivat och som hämmar det transmembrana inflödet av kalciumjoner till hjärtmuskler och glatt muskulatur. Dess antihypertensiva verkan beror på en direkt relaxerande effekt på glatt muskulatur i blodkärl som därigenom reducerar det totala perifera motståndet.

Farmakodynamisk effekt

Trots sin korta halveringstid har lerkandipin en långvarig antihypertensiv verkan på grund av sin höga membranaffinitet och på grund av hög kärlselektivitet har läkemedlet inga negativa inotropa effekter. Eftersom den vasodilatation som lerkandipin framkallar sätter in gradvis, har akut hypotoni med reflextakykardi sällan observerats hos patienter med hypertoni. Lerkandipins antihypertensiva verkan beror huvudsakligen på dess (S)-enantiomer liksom fallet är för andra asymmetriska 1,4-dihydropyridinderivat. Lerkandipin är ett racemat.

Klinisk effekt och säkerhet

Den kliniska effekten och säkerheten för lerkandipin vid en dos av 10–20 mg dagligen har utvärderats i dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska prövningar (med 1 200 patienter som fick lerkandipin och 603 patienter som fick placebo) och i aktiv-kontrollerade och okontrollerade kliniska prövningar över lång tid, på totalt 3 676 hypertoni-patienter.

De flesta kliniska prövningar har utförts med patienter med mild till måttlig essentiell hypertoni (inklusive äldre och diabetespatienter), som får lerkandipin ensamt eller i kombination med ACE-hämmare, diuretika eller beta-blockerare.

I en liten okontrollerad randomiserad studie av patienter med svår hypertoni (medelvärde $\pm$ S.D. för diastoliskt blodtryck $114,5 \pm 3,7$ mm Hg) normaliserades blodtrycket hos 40 % av de 25 patienter som erhöll 20 mg lerkandipin en gång om dagen och hos 56 % av 25 patienter som erhöll 10 mg två gånger om dagen. I en dubbelblind, randomiserad, kontrollerad studie mot placebo av patienter med enbart systolisk hypertoni sänkte lerkandipin det systoliska blodtrycket från $172,6 \pm 5,6$ mm Hg till $140,2 \pm 8,7$ mm Hg.

Ingen klinisk prövning har utförts i den pediatriiska populationen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Lerkandipin absorberas fullständigt efter peroral administrering av 10-20 mg och maximal plasmakoncentration $\pm$ S.D. $3,30 \pm 2,09$ ng/ml respektive $7,66 \pm 5,90$ ng/ml uppnås cirka 1,5-3 timmar efter tillförsel.

De två enantiomererna i lerkandipin uppvisar en liknande plasmanivåprofil: tiden till maximal plasmakoncentration är densamma, maximal plasmakoncentration och AUC är i genomsnitt

1,2 gånger högre för (S)-enantiomeren och halveringstiden för de två enantiomerna är huvudsakligen densamma. Ingen omvandling *in vivo* av enantiomerer noterades.

På grund av den höga första passage metabolismen är den absoluta biotillgängligheten hos peroralt administrerat lerkandipin till patienter vid samtidigt födointag ca 10 %, men den reduceras till 1/3 när lerkandipin administrerats till friska frivilliga på fastande mage.

Lerkandipins perorala tillgänglighet ökar fyrfaldigt när lerkandipin intas upp till två timmar efter en måltid med hög fetthalt. Därför bör lerkandipin intas före måltider.

Distribution

Distributionen från plasma till vävnader och organ är snabb och omfattande.

Bindningen av lerkandipin till plasmaproteiner är över 98 %. Eftersom plasmaproteinnivåer är lägre hos patienter med gravt nedsatt njur- eller leverfunktion kan läkemedlets fria fraktion ökas i de patientgrupperna.

Metabolism

Lerkandipin metaboliseras i stor utsträckning av CYP 3A4. Modersubstansen har inte påvisats i urin eller feces. Medlet omvandlas huvudsakligen till inaktiva metaboliter och cirka 50 % av dosen utsöndras i urinen.

”*In vitro*” studier med humana levermikrosomer har visat att lerkandipin visar en viss grad av hämning av CYP 3A4 och CYP 2D6 vid koncentrationer om 160 respektive 40 gånger högre än de som maximalt uppnåddes i plasma efter en dos på 20 mg.

Dessutom har interaktionsstudier på människa visat att lerkandipin inte ändrar plasmanivåerna av midazolam, ett typisk CYP 3A4 substrat, eller metoprolol, ett typiskt CYP 2D6 substrat. Därför förväntas inte hämning av biotransformation av läkemedel som metaboliseras via CYP 3A4 och CYP 2D6 av lerkandipin vid terapeutiska doser.

Eliminering

Elimination sker huvudsakligen genom biotransformation.

Den terminala genomsnittliga halveringstiden på 8–10 timmar beräknades och den terapeutiska effekten varar i 24 timmar på grund av den högradiga bindningen till lipidmembraner. Ingen ackumulering sågs vid upprepad tillförsel.

Linjäritet/icke-linjäritet

Peroral administrering av lerkandipin leder till lerkandipinnivåer i plasma som inte står i direkt proportion till dos (icke-linjär kinetik). Efter 10, 20 eller 40 mg observerades toppkoncentrationer i plasma i förhållandena 1:3:8 och arean under kurvan för plasmakoncentration mot tid i förhållandena 1:4:18 vilket antyder en ökande mättnad av första passage metabolismen. Biotillgängligheten ökar därför när dosen höjs.

Ytterligare information för speciell population

Lerkandipin beter sig farmakokinetiskt på likartat sätt hos äldre patienter och patienter med lätt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion som hos den allmänna patientpopulationen. Patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller dialysberoende patienter uppvisade högre nivåer (ca 70 %) av läkemedlet. Hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion ökar sannolikt den systemiska biotillgängligheten hos lerkandipin eftersom läkemedlet i normala fall i stor utsträckning metaboliseras i levern.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

Farmakologiska säkerhetsstudier på djur har inte påvisat någon inverkan på det autonoma nervsystemet, det centrala nervsystemet eller på gastrointestinal funktion vid doser som sänker blodtrycket.

De väsentliga effekter, som har iakttagits vid långtidstudier på råtta och hund över en längre period, hade direkt eller indirekt samband med de kända följderna av höga doser av kalciumantagonister, vilka huvudsakligen återspeglar en förstärkt farmakodynamisk aktivitet.

Lerkanidipin var inte genotoxiskt och det fanns inga tecken på karcinogena risker.

Fertilitet och generell reproduktionsförmåga hos råtta påverkades inte av behandling med lerkanidipin.

Det finns inga tecken på teratogena effekter hos råtta och kanin. Däremot orsakade höga doser lerkanidipin pre- och postimplantationsförluster samt fördröjd fosterutveckling hos råtta.

Vid tillförsel av lerkanidipinhydroklorid i hög dos (12 mg/kg/dag) under förlossning framkallades dystoci.

Det finns inga undersökningar av distribution av lerkanidipin och/eller dess metaboliter hos dräktiga djur eller av dessa ämnens utsöndring i modersmjölk.

Ingen separat utvärdering av metaboliter har gjorts i toxikologiska studier.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Lercanidipine Orion 10 mg filmdragerade tabletter

Tabletkärna:

Majsstärkelse
Natriumstärkelseglykolat
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Mikrokristallin cellulosa
Poloxamer
Natriumstearyl fumarat
Makrogol

Filmdragering:

Hypromellos
Makrogol
Järnoxid (E172)
Titandioxid (E 171)

Lercanidipine Orion 20 mg filmdragerade tabletter

Tabletkärna:

Mikrokristallin cellulosa
Majsstärkelse
Natriumstärkelseglykolat
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Povidon
Natriumstearyl fumarat

Filmdragering:

Hypromellos
Makrogol
Järnoxid (E172)

Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC-Aluminium blister eller PVC/PVDC-Aluminium blister i kartong.

10 mg: Förpackningar med 7, 14, 28, 35, 42, 50, 56, 98, 100, 280 (10x28) filmdragerade tabletter

20 mg: Förpackningar med 7, 14, 28, 35, 42, 50, 56, 98, 100, 280 (10x28) filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 55738

20 mg: 55739

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2017-05-23/2018-03-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-09-21