

 23. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Lercanidipine "Accord", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

32201

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lercanidipine "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg lercanidipinhydrochlorid svarende til 9,4 mg lercanidipin.

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg lercanidipinhydrochlorid svarende til 18,8 mg lercanidipin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

10 mg: Hver filmovertrukket tablet indeholder 39 mg lactosemonohydrat.

20 mg: Hver filmovertrukket tablet indeholder 78 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

10 mg

Gule, runde, bikonvekse, overtrukne tabletter præget med "LT1" på den ene side og delekærv på den anden side. Tablettens diameter er ca. 6,5 mm.

20 mg

Lyserøde, runde, bikonvekse, overtrukne tabletter præget med "LT2" på den ene side og delekærv på den anden side. Tablettens diameter er ca. 8,5 mm.

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at synke. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Lercanidipine "Accord" er indiceret til voksne til behandling af mild til moderat essentiel hypertension.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Den anbefalede dosering er 10 mg oralt en gang daglig mindst 15 minutter før måltider. Doseringen kan øges til 20 mg afhængig af den enkelte patients respons.

Dosistitrering skal være gradvis, da det kan tage omkring 2 uger, inden den maksimale antihypertensive virkning er tydelig.

Nogle patienter, som ikke er under tilstrækkelig kontrol ved brug af et enkelt antihypertensivum, kan have gavn af en kombination af Lercanidipine "Accord" og et beta-adrenoceptorblokerende middel (atenolol), et diuretikum (hydrochlorthiazid) eller en ACE-hæmmer (captopril eller enalapril).

Eftersom dosisresponskurven er stejl med et plateau ved doser mellem 20-30 mg, er det usandsynligt, at virkningen vil blive forbedret ved høje doser, hvorimod bivirkninger kan øges.

*Ældre*

Skønt de farmakokinetiske data og klinisk erfaring antyder, at der ikke kræves justering af den daglige dosering, skal der udvises særlig omhu med påbegyndelse af behandling af ældre patienter.

*Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion*

Der skal udvises særlig omhu ved påbegyndelse af behandling af patienter med mild til moderat nedsat nyre- eller leverfunktion. Selvom det normalt anbefalede doseringsregime kan tolereres af disse subgrupper, skal der udvises forsigtighed ved dosisøgning til 20 mg daglig. Den antihypertensive virkning kan være øget hos patienter med nedsat leverfunktion. Derfor skal dosisjustering overvejes.

Lercanidipine "Accord" er kontraindiceret til patienter med svær nedsat leverfunktion eller til patienter med svær nedsat nyrefunktion (GFR <30 ml/min), inklusive patienter i dialyse (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Pædiatrisk population*

Lercanidipine "Accord"s sikkerhed og virkning hos børn i alderen op til 18 år er endnu ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

Administration

*Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet*

Behandling skal fortrinsvis administreres om morgenen mindst 15 minutter før morgenmad.

Lægemidlet må ikke administreres med grapefrugtjuice (se pkt. 4.3 og 4.5).

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Venstre ventrikeludløbsobstruktion.
* Ubehandlet kongestiv hjerteinsufficiens.
* Ustabil angina pectoris eller nylig (inden for 1 måned) myokardieinfarkt.
* Svær nedsat leverfunktion.
* Svær nedsat nyrefunktion (GFR <30 ml/min), inklusive patienter i dialyse
* Samtidig indtagelse af:
* stærke CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.5)
* ciclosporin (se pkt. 4.5)
* grapefrugt eller grapefrugtjuice (se pkt. 4.5)

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Syg-sinus-syndrom

Lercanidipin skal administreres med forsigtighed til patienter med syg-sinus-syndrom (uden en pacemaker).

Venstre ventrikel dysfunktion

Skønt hæmodynamisk kontrollerede undersøgelser ikke viste nogen reduktion af ventrikelfunktionen, kræves der omhu hos patienter med reduktion af venstre ventrikelfunktion.

Iskæmisk hjertesygdom

Det er blevet antydet, at visse kortvirkende dihydropyridiner kan være forbundet med øget kardiovaskulær risiko hos patienter med iskæmisk hjertesygdom. Skønt lercanidipin har en langvarig virkning, skal der udvises forsigtighed med sådanne patienter. Nogle dihydropyridiner kan i sjældne tilfælde medføre prækordialsmerte eller angina pectoris. I meget sjældne tilfælde kan patienter med forudeksisterende angina pectoris opleve øget hyppighed, varighed og sværhed af disse anfald. Isolerede tilfælde af myokardieinfarkt kan observeres (se pkt. 4.8).

Brug ved nedsat nyre- eller leverfunktion

Der skal udvises særlig omhu ved påbegyndelse af behandling af patienter med mild til moderat nedsat nyre- eller leverfunktion. Selvom det normalt anbefalede dosisregime på 10 mg daglig kan tolereres, skal der udvises forsigtighed ved en dosisøgning til 20 mg daglig. Den antihypertensive virkning kan være øget hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Derfor skal dosisjustering overvejes.

Lercanidipin er kontraindiceret hos patienter med svær nedsat lever- eller nyrefunktion (GFR <30 ml/min), inklusive patienter i hæmodialyse (se pkt. 4.2 og 4.3).

Peritonealdialyse

Lercanidipin er blevet forbundet med udvikling af uklar peritonealvæske hos patienter i peritoneal dialyse. Uklarheden skyldes en øget koncentration af triglycerider i peritonealvæsken. Mekanismen er ukendt, dog ophører uklarheden almindeligvis efter seponering af lercanidipin. Dette er en vigtig sammenhæng at være opmærksom på, da uklar peritonealvæske kan være tegn på peritonitis og følgende unødig hospitalsindlæggelse og empirisk antibiotikabehandling.

CYP3A4-induktorer

CYP3A4-induktorer såsom antikonvulsiva (fx phenytoin, carbamazepin) og rifampicin kan reducere plasmakoncentrationen af lercanidipin, og dermed kan virkningen af lercanidipin blive mindre end forventet (se pkt. 4.5).

Alkohol

Alkohol skal undgås, da det kan forstærke virkningen af vasodilaterende antihypertensiva (se pkt. 4.5).

Lactose

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerance, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Hjælpestof

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Pædiatrisk population

Lercanidipins sikkerhed og virkning er ikke påvist hos børn.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Kontraindikationer ved samtidig brug**

CYP3A4-inhibitorer

Lercanidipin metaboliseres af CYP3A4-enzymet, og derfor kan samtidig indtagelse af CYP3A4-inhibitorer påvirke lercanidipins metabolisme og elimination. En interaktionsundersøgelse med ketoconazol, som er en kraftigt virkende CYP3A4-inhibitor, har påvist en væsentlig forøgelse af lercanidipins plasmaniveauer (15 gange forøgelse af AUC og 8 gange forøgelse af Cmax for eutomer S-lercanidipin).

Ordination af lercanidipin sammen med CYP3A4-inhibitorer (fx ketoconazol, itraconazol, ritonavir, erythromycin, troleandomycin, clarithromycin) skal undgås (se pkt. 4.3).

Ciclosporin

Der er set forhøjede plasmaniveauer af både lercanidipin og ciclosporin ved samtidig indtagelse. En undersøgelse med unge, raske, frivillige forsøgspersoner har vist, at når ciclosporin blev givet 3 timer efter indtagelse af lercanidipin, forekom der ikke ændringer i lercanidipins plasmakoncentration, medens AUC for ciclosporin blev forøget med 27 %. Dog har samtidig indtagelse af lercanidipin og ciclosporin medført en trefoldig forøgelse af lercanidipins plasmakoncentration og 21 % forøgelse af AUC for ciclosporin.

Ciclosporin og lercanidipin må ikke indtages samtidig (se pkt. 4.3).

Grapefrugt eller grapefrugtjuice

Som for andre dihydropyridiner er lercanidipin følsom over for hæmning af metaboliseringen forårsaget af grapefrugt eller grapefrugtjuice med en deraf følgende stigning i systemisk tilgængelighed og øget hypotensiv virkning. Lercanidipin må ikke tages sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice (se pkt. 4.3).

**Frarådet samtidig brug**

CYP3A4-induktorer

Samtidig administration af lercanidipin med CYP3A4-induktorer som antikonvulsiva (fx phenytoin, phenobarbital, carbamazepin) og rifampicin skal indledes med forsigtighed, idet den antihypertensive virkning kan blive reduceret, og blodtrykket skal kontrolleres oftere end normalt (se pkt. 4.4).

Alkohol

Alkohol skal undgås, da det kan forstærke virkningen af vasodilaterende antihypertensiva (se pkt. 4.4).

**Forsigtighedsregler inklusive dosisjustering**

CYP3A4-substrater

Der skal udvises forsigtighed, når lercanidipin gives sammen med andre substrater for CYP3A4, som terfanidin, astemizol, klasse III-antiarytmika såsom amiodaron, quinidin og sotalol.

Midazolam

Når lercanidipin i dosen 20 mg gives samtidig med midazolam oralt til ældre frivillige forsøgspersoner, øges absorptionen af lercanidipin (med ca. 40 %), og absorptions­hastigheden reduceres (tmax forlænges fra 1,75 til 3 timer).

Koncentrationen af midazolam blev ikke påvirket.

Metoprolol

Når lercanidipin gives sammen med metoprolol, en betablokker, som overvejende elimineres via leveren, blev metoprolols biotilgængelighed ikke ændret, medens lercanidipins blev reduceret med 50 %. Dette kan skyldes reduktion af leverens blodgennemstrømning forårsaget af betablokkere og kan derfor også forekomme ved andre lægemidler i denne gruppe. Lercanidipin kan derfor gives sammen med betaadrenoreceptor­blokerende medikamenter, men justering af dosis kan være nødvendig.

Digoxin

Samtidig administration af 20 mg lercanidipin til patienter, der er under kronisk behandling med β-metyldigoxin, viste ingen tegn på farmakokinetisk interaktion. Der blev dog observeret en gennemsnitlig stigning på 33 % i digoxin Cmax, mens AUC og renal udskillelse ikke blev ændret signifikant. Patienter i samtidig digoxinbehandling skal overvåges nøje klinisk for tegn på digoxintoksicitet.

**Samtidig brug af andre lægemidler**

Fluoxetin

En interaktionsundersøgelse med fluoxetin (en hæmmer af CYP2D6 og CYP3A4) udført hos frivillige forsøgspersoner i alderen 65 ± 7 år (middelværdi ± standardafvigelse) viste ingen klinisk relevant ændring af lercanidipins farmakokinetik.

Cimetidin

Samtidig administration af cimetidin 800 mg daglig forårsager ikke signifikante modifikationer i lercanidipins plasmaniveauer, men ved højere doser er det nødvendigt at udvise forsigtighed, da både biotilgængeligheden og den hypotensive virkning af lercanidipin kan øges.

Simvastatin

Ved gentagen administration af 20 mg lercanidipin sammen med 40 mg simvastatin blev AUC for lercanidipin ikke ændret signifikant, medens AUC for simvastatin blev forøget med 56 % og dets aktive metabolit β-hydroxysyre med 28 %. Det er ikke sandsynligt, at sådanne ændringer er klinisk relevante. Der forventes ingen interaktion, når lercanidipin indtages om morgenen og simvastatin om aftenen, som det er indikeret for sådanne lægemidler.

Diuretika og ACE-hæmmere

Lercanidipin er blevet administreret med diuretika og ACE-hæmmere uden risiko.

Andre lægemidler, der påvirker blodtrykket

Som med alle antihypertensive lægemidler kan der forekomme en forøget hypotensiv virkning, når lercanidipin administreres samtidig med andre lægemidler, som påvirker blodtrykket, såsom alfablokkere til behandling af urinvejssymptomer, tricykliske antidepressiva, neuroleptika. Omvendt kan en reduktion af den hypotensive virkning forekomme ved samtidig brug af kortikosteroider.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen data fra brug af lercanidipin hos gravide kvinder. Dyreforsøg har ikke vist en teratogen virkning (se pkt. 5.3), men dette er blevet påvist med andre dihydropyridinforbindelser. Lercanidipin frarådes under graviditet eller til kvinder i den fødedygtige alder, som ikke benytter svangerskabsforebyggende midler.

Amning

Det er uvist, hvorvidt lercanidipin/metabolitter udskilles i modermælk. En risiko for den nyfødte/spædbarnet kan ikke udelukkes. Lercanidipin må ikke bruges under amning.

Fertilitet

Ingen kliniske data er tilgængelige med lercanidipin. Der er rapporteret reversible biokemiske ændringer i spermatozohovedet hos nogle patienter, som er i behandling med kanalblokkere, hvilket kan nedsætte befrugtningen. I tilfælde, hvor gentagen in vitro-befrugtning ikke har været vellykket, og hvor anden forklaring ikke kan findes, skal det overvejes, om kalciumkanalblokkere kan være årsagen.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Lercanidipin påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der skal dog udvises forsigtighed, fordi der kan opstå svimmelhed, asteni, træthed og i sjældne tilfælde somnolens.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofil

Lercanidipins sikkerhed er blevet undersøgt ved en daglig dosis på 10-20 mg i et dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk forsøg (hvor 1.200 patienter modtog lercanidipin, og 603 patienter modtog placebo) samt i aktivt kontrollerede og ukontrollerede kliniske langtidsforsøg, hvor ialt 3.676 hypertensive patienter modtog lercanidipin.

De mest almindelige rapporterede bivirkninger i kliniske forsøg og post-marketing-undersøgelser er: Perifert ødem, hovedpine, rødme, takykardi og hjertebanken.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger rapporteret fra kliniske forsøg og verdensomspændende post-marketing-undersøgelser, hvor der er en rimelig årsagssammenhæng, er anført i nedenstående tabel i henhold til MedDRA-systemorganklasse og hyppighed: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe præsenteres de observerede bivirkninger med faldende alvorlighed.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **MedDRA systemorganklasse** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt** |
| Immunsystemet |  |  | Hypersensitivitet |  |
| Nervesystemet | Hovedpine | Svimmelhed | Somnolens, synkope |  |
| Hjerte | TakykardiHjertebanken |  | Angina pectoris |  |
| Vaskulære sygdomme | Rødmen | Hypotension |  |  |
| Mave-tarm-kanalen |  | DyspepsiKvalmeØvre abdominal smerte | Opkastning, diarré | Gingival hypertrofi1Uklar peritonealvæske1 |
| Lever og galdeveje |  |  |  | Forøget serumtransaminase1 |
| Hud og subkutane væv |  | UdslætPruritus | Urticaria | Angioødem1 |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Myalgi |  |  |
| Nyrer og urinveje |  | Polyuri | Pollakisuri |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Perifert ødem | AsteniTræthed | Brystsmerter |  |

1spontan rapportering af bivirkninger fra verdensomspændende post-marketing-undersøgelser

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I placebokontrollerede kliniske forsøg var hyppigheden af perifert ødem 0,9 % for 10-20 mg lercanidipin og 0,83 % med placebo. Hyppigheden nåede 2 % i forsøgspopulationen, inklusive kliniske langtidsforsøg.

Lercanidipin synes ikke at have uheldig indvirkning på blodsukker og serumlipidniveauer.

Nogle dihydropyridiner kan i sjældne tilfælde medføre prækordialsmerte eller angina pectoris. I meget sjældne tilfælde kan patienter med forudeksisterende angina pectoris opleve øget hyppighed, varighed og sværhed af disse anfald. Isolerede tilfælde af myokardieinfarkt kan observeres.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Ved en post-marketing-undersøgelse af lercanidipin blev der rapporteret om nogle tilfælde af overdosering fra 30-40 mg op til 800 mg, inklusive rapporter om selvmordsforsøg.

Symptomer

Som med andre dihydropyridiner kan overdosering med lercanidipin forårsage overdreven perifer vasodilatation med markant hypotension og reflektorisk takykardi. Ved meget høje doser er den perifere selektivitet dog forsvundet og forårsager bradykardi samt en negativ inotrop virkning. De mest almindelige bivirkninger forårsaget af overdosering er hypotension, svimmelhed, hovedpine og hjertebanken.

Behandling

Klinisk signifikant hypotension kræver aktiv kardiovaskulær stabilisering inklusive hyppig monitorering af hjerte- og lungefunktion, elevation af ekstremiteterne samt overvågning af blodvolumen og urinudskillelse. I betragtning af lercanidipins langvarige farmakologiske virkning er det essentielt, at den kardiovaskulære status hos patienterne overvåges i mindst 24 timer. Da medikamentet er stærkt proteinbundet, vil dialyse muligvis ikke være effektiv. Det forventes, at patienter med moderat til svær forgiftning skal indlægges til observation.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Selektive calciumantagonister m. overvejende vaskulær effekt – dihydropyridin-derivater, ATC-kode: C08CA13.

Virkningsmekanisme

Lercanidipin er en calciumantagonist af dihydropyridingruppen og hæmmer den transmembrane indstrømning af calcium til hjerte og glat muskulatur. Mekanismen i dets antihypertensive virkning skyldes en direkte afslappende virkning på den vaskulære glatte muskulatur og nedsætter derved total perifer modstand.

Farmakodynamisk virkning

Til trods for sin korte farmakokinetiske plasmahalveringstid er lercanidipin udstyret med en langvarig, antihypertensiv aktivitet på grund af sin høje membrandelingskoefficient, og det har ingen negative inotropiske virkninger på grund af sin høje vaskulære selektivitet.

Da den vasodilatation, som forårsages af Lercanidipine "Accord", sker gradvist, er der sjældent blevet observeret akut hypotension med reflektorisk takykardi hos hypertensive patienter.

Som med andre asymmetriske 1,4-dihydropyridiner skyldes lercanidipins antihypertensive aktivitet hovedsageligt dets (S)-enantiomer.

Klinisk virkning og sikkerhed

Lercanidipins kliniske virkning og sikkerhed er blevet undersøgt ved en daglig dosis på 10-20 mg i et dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk forsøg (hvor 1.200 patienter modtog lercanidipin, og 603 patienter modtog placebo) samt i aktivt kontrollerede og ukontrollerede kliniske langtidsforsøg, hvor i alt 3.676 hypertensive patienter modtog lercanidipin.

De fleste kliniske forsøg er udført på patienter med mild til moderat essentiel hypertension (inklusive ældre og patienter med diabetes), som modtog lercanidipin alene eller i kombination med ACE-hæmmere, diuretika eller betablokkere.

Foruden de kliniske undersøgelser udført som støtte for de terapeutiske indikationer viste en yderligere lille, ukontrolleret, men randomiseret, undersøgelse af patienter med alvorlig hypertension (gennemsnitligt + SD diastolisk blodtryk på 114,5 + 3,7 mmHg), at blodtrykket blev normaliseret hos 40 % af de 25 patienter med en daglig dosis på 20 mg og hos 56 % af 25 patienter med to daglige doser på 10 mg lercanidipin. I en dobbeltblindet, randomiseret, kontrolleret undersøgelse kontra placebo hos patienter med isoleret systolisk hypertension var lercanidipin effektiv til at sænke det systoliske blodtryk med gennemsnitlige initialværdier på 172,6 + 5,6 mmHg til 140,2 + 8,7 mmHg.

Der er ikke udført kliniske forsøg på den pædiatriske population.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Lercanidipin absorberes fuldstændigt efter 10-20 mg peroral administration, og peak-plasmaniveauer på hhv. 3,30 ng/ml + 2,09 s.d. og 7,66 ng/ml + 5,90 s.d. indtræder ca. 1,5-3 timer efter dosering.

Lercanidipins to enantiomerer viser en lignende plasmaniveauprofil: tiden til peakplasmakoncentration er den samme, peakplasmakoncentrationen og AUC er i gennemsnit 1,2 gange højere for (S)-enantiomeren, og de 2 enantomierers eliminationshalveringstid er stort set den samme. Der er ikke observeret nogen "*in vivo*"-interkonversion af enantiomerer.

På grund af høj første passage-metabolisme er lercanidipins absolutte biotilgængelighed ca. 10 % ved peroral administration samtidig med føde, mens den er reduceret til 1/3, når lægemidlet gives til raske frivillige under fastende forhold.

Lercanidipins perorale tilgængelighed stiger firedobbelt, når lercanidipin indtages op til 2 timer efter et måltid med højt fedtindhold. Lercanidipine "Accord" skal derfor tages før måltiderne.

Fordeling

Fordeling fra plasma til væv og organer er hurtig og omfattende.

Lercanidipins serumproteinbindingsgrad overstiger 98 %. Da plasmaproteinniveauerne er reduceret hos patienter med svær nedsat nyre- eller leverfunktion, kan den frie fraktion af lægemidlet forøges.

Biotransformation

Lercanidipine "Accord" metaboliseres ekstensivt af CYP3A4. Der er ikke fundet noget moderstof i urin eller fæces. Det omdannes fortrinsvis til inaktive metabolitter, og ca. 50 % af dosen udskilles i urinen.

*"In vitro"-*undersøgelser med humane levermikrosomer har vist, at lercanidipin i nogen grad hæmmer CYP3A4 og CYP2D6 ved koncentrationer på hhv. 160 og 40 gange højere end maksimale plasmakoncentrationer efter doser på 20 mg.

Desuden har interaktionsstudier på mennesker vist, at lercanidipin ikke ændrer plasmaniveauerne af midazolam, et karakteristisk substrat for CYP3A4, eller metoprolol, et karakteristisk substrat for CYP2D6. Derfor kan der, ved terapeutiske doser af Lercanidipine "Accord", ikke forventes hæmning af biotransformationen af lægemidler, der metaboliseres af CYP3A4 og CYP2D6.

Elimination

Elimination sker hovedsageligt som biotransformation**.** Gennemsnitlig terminal halveringstid for elimination var beregnet til 8-10 timer, og den terapeutiske aktivitet varer i 24 timer på grund af dets høje binding til lipidmembranen. Der blev ikke påvist nogen akkumulering ved gentagen administration.

Linearitet/non-linearitet

Oral administration af Lercanidipine "Accord" fører til lercanidipin-plasmaniveauer, som ikke er direkte proportionale med doseringen (ikke-lineær kinetik).

Efter 10, 20 eller 40 mg var de observerede spidsplasmakoncentrationer i forholdet 1:3:8, og arealet under plasmakoncentration-tidskurverne i forholdet 1:4:18, hvilket tyder på en progressiv mætning af første passage-metabolisme. Tilgængeligheden stiger derfor, når doseringen øges.

Særlige populationer

Hos ældre patienter og hos patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion eller mild til moderat nedsat leverfunktion viste lercanidipins farmakokinetiske virkning sig at være den samme som hos den generelle patientbefolkning. Patienter med svær nedsat nyrefunktion eller dialyseafhængige patienter viste højere niveauer (omkring 70 %) af lægemidlet. Hos patienter med moderat til svær nedsat leverfunktion vil lercanidipins systemiske biotilgængelighed sandsynligvis øges, da lægemidlet sædvanligvis metaboliseres i stort omfang i leveren.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet ved gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktionstoksicitet.

Sikkerhedsfarmakologiske dyreforsøg har vist, at der ikke er nogen virkning på det autonome nervesystem, centralnervesystemet eller på mave-tarm-funktionen ved antihypertensive doser.

De relevante virkninger, som er observeret i langtidsundersøgelser på rotter og hunde, var i direkte eller indirekte relation til kendte virkninger af høje doser af calcium-antagonister, som hovedsageligt afspejlede overdreven farmakodynamisk aktivitet.

Lercanidipin var ikke genotoksisk og viste ingen tegn på karcinogen risiko.

Fertilitet og generel forplantningsevne hos rotter var upåvirket af behandling med lercanidipin.

Der var ingen tegn på teratogen virkning hos rotter og kaniner. Hos rotter foranledigede lercanidipin i høje doser imidlertid præ- og post-implantationstab og forsinkelse i fosterudviklingen.

Når lercanidipinhydrochlorid gives i høje doser (12 mg/kg/dag) under fødselsveer, foranledigede det dystoki. Fordelingen af lercanidipin og/eller dets metabolitter hos gravide dyr og deres udskillelse i brystmælk er ikke blevet undersøgt.

Metabolitter er ikke blevet evalueret separat i toksicitetsforsøg.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Cellulose, mikrokrystallinsk (PH 101)

Lactosemonohydrat

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Povidon
Magnesiumstearat

Filmovertræk

*10 mg*

Polyvinylalkohol, delvist hydrolyseret

Macrogol

Talcum

Titandioxid (E171)

Gul jernoxid (E172)

*20 mg*

Polyvinylalkohol, delvist hydrolyseret

Macrogol

Talcum

Titandioxid (E171)

Gul jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Uigennemsigtig PVC/PVDC-aluminium-blister

Pakningsstørrelser

10 mg: 10, 14, 28, 30, 50, 90 og 100 tabletter.

20 mg: 10, 28, 30, 50, 90 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV, Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

10 mg: 64992

20 mg: 64993

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

3. juni 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

23. oktober 2023