

 8. januar 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Lercanidipine "Orion", filmovertrukne tabletter**

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

30566

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lercanidipine "Orion"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

**Lercanidipine "Orion" 10 mg:**

En filmovertrukket tablet indeholder 10 mg lercanidipinhydrochlorid (svarende til 9,4 mg lercanidipin).

**Lercanidipine "Orion" 20 mg:**

 En filmovertrukket tablet indeholder 20 mg lercanidipinhydrochlorid (svarende til 18,8 mg lercanidipin).

 Alle hjælpestoffer er anført under punkt 6.1

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

**Lercanidipine "Orion" 10 mg:**

 Gule, runde, bikonvekse filmovertrukne tabletter, med delekærv på den ene side og glatte på den anden side. Tablettens diameter er 6,5 mm. Delekærven er kun til at dele tabletten, så den er nemmere at sluge og kan ikke dele tabletten i to lige store doser.

**Lercanidipine "Orion" 20 mg:**

Lyserøde, runde, bikonvekse tabletter, delekærv på den ene side og glatte på den anden side. Tablettens diameter er 8,5 mm. Delekærven er kun til at dele tabletten, så den er nemmere at sluge og kan ikke dele tabletten i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

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

 Dosistitrering bør ske 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 lercanidipin og et β -blokkere (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 effekten vil blive forbedret ved højere doser, hvorimod bivirkninger kan øges.

*Ældre:*

 Selvom de farmakokinetiske data og klinisk erfaring antyder, at der ikke kræves justering af den daglige dosering, bør der udvises særlige omhu med påbegyndelse af behandling hos ældre patienter.

*Pædiatrisk population:*

 Sikkerhed og virkning for Lercanidipin "Orion" er ikke fastsat for børn op til 18 år. Der foreligger ingen data.

*Nedsat nyre- eller leverfunktion:*

 Der bør udvises særlig forsigtighed når behandling påbegyndes hos patienter med mild til moderat nedsat nyre- eller leverdysfunktion. Selvom det normalt anbefalede doseringsregime kan tolereres af disse subgrupper, skal der udvises forsigtighed ved en dosisøgning til 20 mg daglig.

 Den antihypertensive virkning kan være øget hos patienter med nedsat leverfunktion og derfor bør dosisjustering overvejes.

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

Administration

 Oralt anvendelse.

 Tabletten bør synkes med en passende mængde væske (f.eks. et glas vand).

 Forholdsregler som skal tages inden lægemiddlet håndteres eller administreres:

* Behandlingen skal helst administreres om morgenen mindst 15 minutter før morgenmad.
* Dette lægemiddel bør ikke adminsteres 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 (indenfor 1 måned) akut myokardieinfarkt
* alvorlig nedsat leverfunktion
* alvorlig nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min), inklusive patienter i dialysebehandling
* 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 bør administeres med forsigtighed hos patienter med syg sinus-syndrom (uden en pacemaker).

Dysfunktion af venstre ventrikel

Selvom hæmodynamiskkontrollerede studier ikke viste nedsættelse af ventrikulæfunktionen, tilrådes forsigtighed hos patienter med dysfunktion af venstre ventrikel.

Iskæmisk hjertesygdom

Det er blevet antydet, at nogle korttidsvirkende dihydropyridiner kan være associceret med øget kardiovaskulær risiko, hos patienter med iskæmisk hjertesygdom. Selvom lercanidipin er langtidsvirkende er forsigtighed påkrævet i sådanne patienter. Nogle dihydropyridiner kan i sjældne tilfælde føre til prækordiale smerter eller angina pectoris. Patienter med præeksisterende angina pectoris kan, i meget sjældne tilfælde, opleve en øget forekomst, varighed eller alvorlighed af disse anfald. Enkelte tilfælde af myokardieinfarkt kan observeres (se pkt. 4.8).

 Anvendelse ved nedsat nyre- eller leverfunktion

 Der bør udvises særlig forsigtighed når behandling påbegyndes hos patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion. Selvom den normalt anbefalede dosis på 10 mg 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 og dosisjustering bør derfor overvejes.

 Lercanidipin er kontraindiceret hos patienter med alvorlig nedsat leverfunktion eller nedsat nyrefunktion (GFR<30 ml/min), inklusive patienter i dialysebehandling (se pkt. 4.2 og 4.3).

Peritonealdialyse

Lercanidipin har været associeret med udviklingen af uklart peritonealt væske hos patienter i peritonealdialyse. Uklarhederne skyldes en øget triglyceridkoncentration i peritonealevæsken. Selvom mekanismen er ukendt plejer uklarhederne at forsvinde kort tid efter seponering af lercanidipin. Dette er en vigtig association at genkende, da uklart peritonealt væske kan forveksles med infektiøs peritonitis med deraf følgende unødvendig indlæggelse og empirisk antibiotikaadministration.

CYP3A4-induktorer

CYP3A4 induktorer såsom antikonvulsiva (f.eks. 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).

Hjælpestoffer

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

Pædiatrisk population

Lercanidipins sikkerhed og virkning hos børn er ikke klarlagt.

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

***Kontraindikationer for samtidigt brug***

CYP3A4-hæmmere

Lercanidipin metaboliseres via CYP3A4-enzymet og derfor kan samtidig indtagelse af hæmmere af CYP3A4 påvirke metabolismen og eliminationen af lercanidipin.

 Et interaktionsstudie med ketoconazol, som er en kraftigt virkende CYP 3A4-hæmmer, har vist en væsentlig forøgelse af lercanidipins plasmaniveauer (15 gange forøgelse af AUC og 8 gange forøgelse af Cmax for eutomer S-lercanidipin).

Samtidig ordination af lercanidipin og CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, erythromycin, troleandomycin, clarithromycin) bør undgås (se pkt. 4.3).

 Ciclosporin

Der er observeret forhøjede plasmaniveauer af både lercanidipin og ciclosporin efter samtidig administration. En undersøgelse med unge, raske forsøgspersoner viste, at når ciclosporin blev givet 3 timer efter indtagelse af lercanidipin, ændredes lercanidipins plasmakoncentrationen, mens AUC på ciclosporin blev øget med 27 %. Samtidig administration af lercanidipin og ciclosporin medført en tredobling af lercanidipins plasmakoncentationen og 21 % stigning i ciclosporins AUC.

Ciclosporin og lercanidipin bør ikke indtages samtidigt (se pkt. 4.3).

Grapefrugt og grapefrugtjuice

Som med andre dihydropyriner, er lercanidipin følsom over for hæmning af metabolismen forårsaget af grapefrugtjuice med en deraf følgende stigning i systemisk tilgængelighed og øget hypotensiv effekt. Lercanidipin bør ikke tages sammen med grapefrugtjuice (se pkt. 4.3).

***Samtidig brug er ikke anbefalet***

CYP3A4-induktorer

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

Alkohol

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

***Forholdsregler inklusive dosisjustering***

Substrater af CYP3A4

Forsigtighed bør udvises, når lercanidipin gives sammen med andre substrater for CYP3A4, som terfenadin, astemizol, klasse III antiarytmika såsom amiodaron, kinidin og sotalol.

Midazolam

Ved samtidig administration af lercanidipin 20 mg med midazolam oralt til ældre frivillige forsøgspersoner øges absorptionen af lercanidipin (med ca. 40 %) og absorptionshastigheden reduceres (tmax forsinket fra 1,75 til 3 timer). Koncentrationen af midazolam blev ikke påvirket.

Metoprolol

Når lercanidipin blev administreres sammen med metoprolol, en betablokker som overvejende elimineres via leveren, var metoprolols uændret, mens lercanidipins blev reduceret med 50 %. Denne virkning kan skyldes reduktionen af leverens blodgennem­strømning forårsaget af β-blokkere og kan derfor også forekomme ved andre lægemidler i denne gruppe. Lercanidipin kan derfor gives sammen med β-adrenoceptor-blokerende midler, men dosisjustering kan være nødvendig.

Digoxin

Samtidig administration af 20 mg lercanidipin hos patienter i kronisk behandling med β-metyldigoxin, viste ingen tegn på farmakokinetisk interaktion. Dog blev der observeret en gennemsnitlig stigning i digoxins Cmax på 33 %, mens AUC og renal clearance ikke blev ændret signifikant. Patienter i samtidig behandling med digoxin bør monitoreres nøje for klinisk tegn på digoxintoksicitet.

***Samtidig brug med andre lægemidler***

Fluoxetin

En interaktionsstudie 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 800 mg cimetidin dagligt forårsager ikke signifikante modifikationer i lercanidipins plasmaniveauerne, men ved højere doser er det nødvendigt at udvise forsigtighed, da både lercanidipins biotilgængelighed og dens hypotensive effekt kan øges.

Simvastatin

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

Diuretika og ACE-hæmmere

Lercanidipin er blevet administreret uden problemer sammen med diuretika og ACE‑hæmmere.

Andre lægemidler som virker på blodtrykket

Som for alle antihypertensive lægemidler, kan en øget hypotensiv effekt observeres når lercanidipin administeres med andre lægemidler, som virker på blodtrykket, såsom α‑blokkere til behandling af urinvejssymptomer, tricykliske antidepressiva og neuroleptika. Omvendt kan en reduktion af den hypotensive effekt observeres ved samitidig brug af kortikosteroider.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen data om brugen af lercanidipin hos gravide kvinder. Dyrestudier har ikke vist nogen teratogen virkning (se pkt. 5.3), men disse har været observeret ved andre dihydropyridin-forbindelser. Lercanidipin anbefales ikke under graviditet eller til kvinder i den fertile alder som ikke bruger kontraceptiva.

Amning

Det er ukendt om lercanidipin/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Lercanidipin bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

 Der er ingen tilgængelige kliniske data med lercanidipin. Der er rapporteret om reversible biokemiske ændringer i spermatozohovedet, som kan nedsætte befrugtningen, hos få patienter i behandling med calciumkanal-blokkere. I tilfælde, hvor gentagen *in vitro-*befrugtning svigter og hvor der ikke kan findes andre årsager, bør calciumkanal-blokkere overvejes som mulig årsag.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Lercanidipin påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der bør dog udvises forsigtighed, da lercanidipin kan medføre svimmelhed, asteni og træthed og i sjældne tilfælde virke sløvende.

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedprofilen

Sikkerheden af lercanidipin ved doser på 10‑20 mg en gang daglig har været undersøgt i dobbeltblindede placebo-kontrollerede kliniske studier (hvor 1200 patienter modtog lercanidipin og 603 patienter modtog placebo), og i aktivt kontrollerede og ukontrollerede langvarige kliniske studier hvor 3676 hypertensive patienter sammenlagt modtog lercanidipin.

De hyppigst rapporterede bivirkninger i kliniske studier og fra erfaringer efter markedsføringen er: perifært ødem, hovedpine, rødmen, takykardi og hjertebanken.

Oversigt over bivirkninger

I tabellen herunder vises rapporterede bivirkninger i kliniske studier og fra erfaringer efter markedsføring på verdensplan hvor der findes rimelig årsagssammenhæng, opstillet efter systemorganklasser i henhold til MedDRA 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) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Indenfor hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter aftagende alvorlighed

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt** |
| Immunsystemet |  |  | Hypersensitivitet |  |
| Nervesystemet  | Hovedpine | Svimmelhed | SomnolensSynkope |  |
| Hjerte | TakykardiHjertebanken |  | Angina pectoris |  |
| Vaskulære sygdomme  | Rødmen | Hypertension |  |  |
| Mave-tarm-kanalen |  | DyspepsiKvalmeAbdominale smerter | OpkastningDiarré | Gingival hypertrofi1Uklart peritonealt afløb1 |
| Lever og galdeveje |  |  |  | Forhøjede aminotransferaser1 |
| Hud og subkutane væv  |  | UdslætPruritus | Nældefeber | Angioødem1 |
| Knogler, led, muskler og bindevæv  |  | Myalgi |  |  |
| Nyrer og urinveje  |  | Polyuri | Pollakisuri |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet  | Perifere ødemer | AsteniTræthed | Brystsmerter |  |

1Bivirkninger fra spontane indberetninger efter markedsføring på verdensplan.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I placebo-kontrollerede kliniske studier var forekomsten af perifert ødem 0,9 % ved lercanidipin 10‑20 mg og 0,83 % ved placebo. Denne hyppighed nåede 2 % i den overordnede studiepopulation inklusive langvarige kliniske studier.

Lercanidipin synes ikke at påvirke blodglukose eller serumniveauet af lipider.

Nogle dihydropyridiner i sjældne tilfælde fører til prækordial smerte eller angina pectoris. Patienter med præeksisterende angina pectoris kan, i meget sjældne tilfælde, opleve en øget forekomst, varighed eller alvorlighed af disse anfald. Enkelte 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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Efter markedsføring af lercanidipin, er nogle tilfælde af overdosering på mellem 30‑40 mg op til 800 mg blevet rapporteret, inklusive raporter om selvmordsforsøg.

Symptomer

Som med andre dihydropyridiner resulterer overdosering med lercanidipin i svær perifer vasodilation med udtalt hypotension og refleks-takykardi. Ved meget høje doser kan den perifere selektivitet dog blive tabt, hvilket resulterer i bradykardi og en negativ ionotropisk virkning. De mest almindelige bivirkninger forbundet med tilfælde af overdosering har været hypotension, svimmelhed, hovedpine og hjertebanken.

Behandling

Klinisk signifikant hypotension kræver aktiv kardiovaskulær støttebehandling, inklusive hyppig monitorering af hjerte- og respirationsfunktionen, hævede ekstremiteter og opmærksomhed på cirkulerende blodvolumen eller urinproduktion. I betragtning af den forlængede farmakologiske virkning af lercanidipin, er det essentielt at patientens kardiovaskulære tilstand overvåges i mindst 24 timer. Da lægemidlet har en høj proteinbinding er det ikke sandsynligt at dialyse er effektivt. Patienter, hvor en moderat til alvorlig forgiftning forventes, bør overvåges under omhyggelige omstændigheder.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

 ATC-kode: C 08 CA 13. Calciumantagonister, dihydropyridinderivater.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

 Lercanidipin er en calciumantagonist af dihydropyridingruppen og hæmmer den transmembrane indstrømning af calcium til hjertemuskulaturen og den glatte muskulatur. Mekanismen i dets antihypertensive virkning skyldes en direkte afslappende effekt på den vaskulære, glatte muskulatur og nedsætter derved den totale perifere modstand.

 Farmakodynamisk virkning

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

Da vasodilatationen, induceret af lercanidipine, sker gradvis, er der sjældent blevet observeret akut hypotension med reflektorisk takykardi hos hypertensive patienter.

 Som for andre asymmetriske 1,4-dihydropyridiner skyldes lercanidipins, som er en racemisk blanding, antihypertensive aktivitet hovedsageligt dets (S)-enantiomer.

Klinisk virkning og sikkerhed

Sikkerheden af lercanidipin ved doser på 10‑20 mg en gang daglig har været undersøgt i dobbeltblindede placebo-kontrollerede kliniske studier (hvor 1200 patienter modtog lercanidipin og 603 patienter modtog placebo), og i aktivt kontrollerede og ukontrollerede langvarige kliniske studier hvor 3676 hypertensive patienter sammenlagt modtog lercanidipin.

De fleste kliniske studier har været udført i patienter med mild til moderat essentiel hypertension (inklusive ældre og diabetespatienter), som får lercanidipin alene eller i kombination med ACE-hæmmere, diuretika eller β-blokkere.

Foruden de kliniske studier, som blev udført for at understøtte terapeutiske indikationer, er der yderligere gennemført et mindre, ukontrolleret, men randomiseret studie hos patienter med alvorlig hypertension (gennemsnitligt ± SD diastolisk blodtryk på 114,4 ± 3,7 mm Hg), hvor blodtrykket blev normaliseret hos 40 % af de 25 patienter, der fik 20 mg en gang dagligt, og hos 56 % af 25 patienter, der fik 10 mg to gange dagligt. I et dobbeltblindt, randomiseret, kontrolleret forsøg *versus* placebo hos patienter med isoleret systolisk hypertension nedsatte lercanidipin effektiv det systoliske blodtryk fra de gennemsnitlige initialværdier på 172,6 ± 5,6 mm Hg til 140,2 ± 8,7 mm Hg.

Der er ikke udført kliniske forsøg i den pædiatriske population.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

 Lercanidipin absorberes fuldstændigt efter 10-20 mg oral administration og den maksimale plasmakoncentration er på hhv. 3,30 ng/ml ± 2,09 SD og 7,66 ng/ml ± 5,90 SD indtræder ca. 1,5-3 timer efter administration.

 Lercanidipins 2 enantiomere viser en lignende profil i plasmkoncentration: Tiden til maksimal plasmakoncentration er den samme, maksimal plasmakoncentration og AUC er i gennemsnit 1,2 gang højere for (S)-enantiomeren, og de 2 enantiomeres eliminations­halveringstid er stort set den samme. Der er ikke observeret nogen *in vivo*-konvertering mellem enantiomererne.

 På grund af høje *first pass*-metabolisme er lercanidipins absolutte biotilgængelighed ca.10 % efter oral administration hos ikke fastende, men reduceres til 1/3, når det administreres til raske frivillige under faste.

 Lercanidipins orale biotilgængelighed firdobles, når lercanidipin indtages op til 2 timer efter et måltid med højt fedtindhold. Lercanidipin bør derfor tages før måltiderne.

 Fordeling

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

 Over 98 % lercanidipin bindes til serumprotein. Da plasmaniveauet af proteiner reduceres hos patienter med alvorlig nedsat nyre- eller leverdysfunktion, kan den frie fraktion af det aktive stof øges.

 Biotransformation

 Lercanidipin metaboliseres ekstensivt af CYP 3A4; og det aktive moderstof kan ikke genfindes i urin eller fæces. Det omdannes fortrinsvis til inaktive metabolitter, og ca. 50 % af dosen udskilles gennem urinen.

*”In vitro”*-forsøg med humane levermikrosomer viste, at lercanidipin i nogen grad hæmmer CYP3A4 og CYP2D6 ved koncentrationer, der er hhv.160 og 40 gange højere end dem, der maksimalt opnås i plasma efter en dosis på 20 mg.

Desuden har interaktionsstudier på mennesker vist, at lercanidipin ikke ændrer plasmakoncentrationen af midazolam, et karakteristisk substrat for CYP3A4, eller af metoprolol, et karakteristisk substrat for CYP2D6. Der forventes derfor ingen hæmning af biotransformationen af de aktive stoffer, der omdannes af CYP3A4 og CYP2D6, efter administration af lercanidipin i terapeutiske doser.

Elimination

 Elimination sker væsentligt som biotransformation.

 Den gennemsnitlig terminale eliminationshalveringstid 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 lercanidipin fører til plasmakoncentrationer, som ikke er direkte proportionale med dosis (ikke-lineær kinetik).

Efter 10, 20 eller 40 mg observeredes maksimale plasmakoncentrationer i forholdet 1:3:8, og arealet under kurven for plasmakoncentrationerne over tid var i forholdet 1:4:18, hvilket tyder på en progressiv mætning af *first-pass*-metabolismen. Tilgængeligheden stiger derfor, når doseringen øges.

 Yderligere information om specielle populationer

 Hos ældre patienter og hos patienter med mild til moderat nedsat nyredysfunktion eller mild til moderat nedsat leverfunktion viste at lercanidipins farmakokinetiske virkning var den samme som hos den generelle patientbefolkning. Patienter med alvorlig nedsat nyredys­funktion eller patienter afhængige af dialyse viste højere niveauer (omkring 70 %) af det aktive stof. Hos patienter med moderat til alvorlig nedsat leverfunktion, vil lercanidipins systemiske biotilgængelighed sandsynligvis øges, da lægemidlet normalt metaboliseres i stort omfang i leveren.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

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

Undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi hos dyr viser ingen påvirkning af det autonome nervesystem, centralnervesystemet eller mave-tarm-funktionen efter antihypertensive doser.

De relevante virkninger, der observeredes i langtidsforsøg med rotter og hunde var direkte eller indirekte forbundet med de kendte virkninger af høje doser calciumantagonister, hvilket især afspejlede en voldsom farmakodynamisk aktivitet.

Lercanidipin viste ingen genotoksicitet eller tegn på karcinogenicitet.

Hos rotter påvirkedes fertilitet og reproduktionsevnen generelt ikke af behandling med lercanidipin.

Der er ikke påvist teratogenicitet hos rotter og kaniner. Høje doser lercanidipin givet til rotter medførte dog fostertab før og efter implantation og forsinket fosterudvikling.

Administration af lercanidipinhydrochlorid i høje doser (12 mg/kg/dag) under fødslen medførte dystoni.

Der er ikke udført undersøgelser af fordelingen af lercanidipin og/eller dets metabolitter hos drægtige dyr og udskillelse af lægemidlet i modermælk.

Der er ikke udført separate toksicitetsundersøgelser af metabolitterne.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

**Lercanidipine "Orion" 10 mg:**

***Tabletkerne:***

Majsstivelse

Natriumstivelsesglycolat

Silica, kolloid vandfri

Cellulose, mikrokrystallinsk

Poloxamer

Natriumstearylfumarat

Macrogol

***Filmovertræk:***

Hypromellose

Macrogol

Jernoxid, gul (E172)

Titandioxid (E171)

**Lercanidipine "Orion" 20 mg:**

***Tabletkerne:***

Cellulose, mikrokrystallinsk

Majsstivelse

Natriumstivelsesglycolat

Silica, kolloid vandfri

Povidon

Natriumstearylfumarat

***Filmovertræk:***

Hypromellose

Macrogol

Jernoxid, rød (E172)

Titandioxid (E171)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

**Lercanidipine "Orion" 10 mg:**

3 år.

**Lercanidipine "Orion" 20 mg:**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

**Lercanidipine "Orion" 10 mg:**

PVC-aluminium eller af PVC/PVDC-aluminium i kartoner.

Pakningsstørrelser: 7, 14, 28, 35, 50, 56, 98, 100 eller 280 (10 × 28) filmovertrukne tabletter

**Lercanidipine "Orion" 20 mg:**

PVC-aluminium eller af PVC/PVDC-aluminium i kartoner.

Pakningsstørrelser: 7, 14, 28, 35, 50, 56, 98, 100 eller 280 (10 × 28) filmovertrukne tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel eller affald herfra bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

10 mg: 58774

20 mg: 58775

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

1. maj 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

8. januar 2021