

 23. februar 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Lercanidipinhydrochlorid "Sandoz"**

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

 29058

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Lercanidipinhydrochlorid "Sandoz"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

10 mg

En filmovertrukket tablet indeholder 10 mg lercanidipinhydrochlorid.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*

En filmovertrukket tablet indeholder 28,5 mg lactose (som monohydrat).

20 mg

En filmovertrukket tablet indeholder 20 mg lercanidipinhydrochlorid.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*

En filmovertrukket tablet indeholder 57 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

10 mg

 Gule, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter, diameter 6,5 mm, delekærv på den ene side og præget med ’L’ på den anden side.

20 mg

Lyserøde, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter, diameter 8,5 mm, delekærv på den ene side og præget med ’L’ på den anden side.

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

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Lercanidipinhydrochlorid ”Sandoz” er indiceret til voksne til behandling af let til moderat essentiel hypertension.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

 Dosering

 Den anbefalede dosis er 10 mg oralt en gang daglig, som indtages mindst 15 minutter før måltider. Dosis kan øges til 20 mg afhængig af den enkelte patients respons.

 Dosistitrering bør 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 tillæg af lercanidipin til behandling med et beta-adrenoreceptorblokerende 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 højere doser, hvorimod bivirkninger kan øges.

*Ældre*

 Skønt de farmakokinetiske data og klinisk erfaring antyder, at der ikke kræves justering af den daglige dosis, bør der udvises særlige omhu ved påbegyndelse af behandling af ældre patienter.

 *Pædiatrisk population*

 Lercanidipinhydrochlorid "Sandoz"’ sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke fastlagt.

 Der foreligger ingen data.

*Nedsat nyre- eller leverfunktion*

 Der bør udvises særlig omhu ved initiering af behandling af patienter med let til moderat nedsat nyre- eller leverfunktion. 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. Derfor bør dosisjustering overvejes.

 Lercanidipin er kontraindiceret hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion eller til patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (GFR ˂ 30 ml/min), inklusive patienter i dialyse (se pkt. 4.3 og 4.4).

Administration

Til oral anvendelse.

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

* Behandlingen skal helst administreres om morgenen, mindst 15 minutter inden morgenmåltidet.
* Dette lægemiddel må ikke administreres sammen 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.
* Graviditet og amning (se pkt. 4.6).
* Kvinder i den fødedygtige alder, medmindre der bruges effektiv prævention.
* Venstre ventrikeludløbsobstruktion.
* Ubehandlet kongestiv hjerteinsufficiens.
* Ustabil angina pectoris.
* Alvorligt nedsat leverfunktion.
* Alvorligt nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min) inklusive patienter i dialyse.
* Inden for 1 måned efter myokardieinfarkt.
* Samtidig administration 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

Der bør udvises særlig forsigtighed ved anvendelse af lercanidipin hos patienter med syg sinus-syndrom (uden pacemaker).

Dysfunktion af venstre ventrikel

Skønt hæmodynamisk kontrollerede undersøgelser ikke viste nogen reduktion af ventrikelfunktionen, kræves der også omhu hos patienter med nedsat funktion af venstre ventrikel.

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 hos sådanne patienter.

Nogle dihydropyridiner kan i sjældne tilfælde medføre prækordial smerte eller angina pectoris. I meget sjældne tilfælde kan patienter med forud eksisterende angina pectoris opleve øget frekvens, varighed og sværhedsgrad af disse anfald. Isolerede tilfælde af myokardieinfarkt kan observeres (se pkt. 4.8).

Anvendelse ved nedsat nyre- eller leverfunktion

Der bør udvises særlig omhu ved initiering af behandling af patienter med let til moderat nedsat nyre- eller leverfunktion. 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. Derfor bør dosisjustering overvejes.

Lercanidipin er kontraindiceret hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion eller til patienter med alvorligt nedsat 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 triglyceridder 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 unødige hospitalsindlæggelse og antibiotikabrug.

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

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af lercanidipin er ikke påvist hos børn og unge under 18 år.

Lercanidipinhydrochlorid "Sandoz" indeholder lactose og natrium
Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactasemalabsorption.
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige "natriumfrit".

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

**Kontraindikationer ved samtidig brug**

CYP3A4-hæmmere

Lercanidipin metaboliseres via CYP3A4-enzymet, og derfor kan samtidig administration af hæmmere af CYP3A4 påvirke metabolisme og elimination af lercanidipin.

Samtidig administration af lercanidipin og CYP 3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, erythromycin, troleandomycin, clarithromycin) skal undgås (se pkt. 4.3).

En interaktionsundersøgelse 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).

Ciclosporin

Ciclosporin og lercanidipin må ikke administreres samtidigt (se pkt. 4.3).

Øgede plasmaniveauer af både lercanidipin og ciclosporin er set efter samtidig administration. En undersøgelse med unge, raske forsøgspersoner har vist, at når ciclosporin administreres 3 timer efter administration af lercanidipin, ændredes plasmakoncentrationen af lercanidipin ikke, mens ciclosporins AUC øgedes med 27 %. Samtidig administration af lercanidipin og ciclosporin medførte imidlertid forøgelse af plasmakoncentrationen af lercanidipin med en faktor 3 og en øgning af ciclosporins AUC på 21 %.

Grapefrugt og grapefrugtjuice

Lercanidipin må ikke indtages sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice (se pkt. 4.3).

Som 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.

**Forsigtighedsregler inklusive dosisjustering**

Midazolam

Når lercanidipin administreres oralt i en dosis på 20 mg samtidigt med midazolam til ældre forsøgspersoner øgedes absorptionen af lercanidipin (med ca. 40 %) og absorptionshastigheden reduceredes (tmax blev forlænges fra 1,75 til 3 timer). Koncentrationen af midazolam blev ikke påvirket.

 CYP3A4-substrater

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

Digoxin

Samtidig administration af 20 mg lercanidipin til patienter, der er i kronisk behandling med β-methyldigoxin, viste ingen tegn på farmakokinetiske interaktioner. Raske forsøgs­personer, der blev behandlet med digoxin efter en dosis på 20 mg lercanidipin givet fastende, viste en gennemsnitlig øgning på 33 % i digoxins Cmax, mens AUC og renal clearance ikke ændredes signifikant. Patienter, der samtidig behandles med digoxin, skal overvåges nøje for kliniske tegn på digoxintoksicitet.

Metoprolol

Når lercanidipin administreredes samtidigt med metoprolol, en betablokker, som overvejende elimineres via leveren, blev biotilgængeligheden af metoprolol ikke ændret, mens 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 administreres sammen med beta-adrenoreceptorblokerende lægemidler uden risiko, men dosisjustering kan være nødvendig.

**Ikke anbefalet** **samtidig brug**

CYP3A4-induktorer

Samtidig administration af lercanidipin og CYP3A-induktorer som antikonvulsiva (f.eks. 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 bør undgås, da det kan forstærke virkningen af vasodilaterende antihypertensiva (se pkt. 4.4).

**Samtidig brug af andre lægemidler**

Fluoxetin

Et 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 daglig forårsager ikke signifikante modifikationer i lercanidipins plasmakoncentrationer, 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, mens 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 administreres om morgenen og simvastatin om aftenen, som det er indiceret for sådanne lægemidler.

Warfarin

Samtidig administration af 20 mg lercanidipin til raske frivillige forsøgspersoner givet fastende ændrede ikke warfarins farmakokinetik.

Diuretika og ACE-hæmmere

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

Andre lægemidler, der påvirker blodtrykket

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

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 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 anbefales ikke under graviditet eller til kvinder i den fertile alder.

Amning

Det er ukendt, om lercanidipin/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Lercanidipin er kontraindiceret hos kvinder, der ammer (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Ingen kliniske data er tilgængelige med lercanidipin. Der er rapporteret om reversible biokemiske forandringer i sædcellehovedet, som kan hæmme befrugtningen, hos visse patienter i behandling med calciumkanalblokkere. Hos patienter, der har gennemgået gentagne mislykkede forsøg på *in vitro*- befrugtning, og hos hvem der ikke kan findes andre forklaringer herpå, må det overvejes, om calciumkanalblokkere kan være årsagen.

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

Ikke mærkning.
Lercanidipin påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Der bør dog udvises forsigtighed, da lercanidipin kan give svimmelhed, asteni og træthed og i sjældne tilfælde virke sløvende.

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofil

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

De mest almindelige rapporterede bivirkninger i kliniske studier og post-marketing undersøgelser er: perifært ødem, hovedpine, rødmen, takykardi og hjertebanken.

Skema over bivirkninger

Bivirkninger rapporteret fra kliniske forsøg og globale post-marketing undersøgelser, hvor der er en rimelig årsagssammenhæng, er listet i nedenstående tabel efter MedDRA systemor-ganklasse 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 systemor-ganklasse** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt** |
| Immunsystemet |  |  | Hypersensitivitet |  |
| Nervesystemet | Hovedpine  | Svimmelhed | Somnolens, synkope |  |
| Hjerte | Takykardi, hjertebanken |  | Angina pectoris |  |
| Vaskulære sygdomme | Rødmen | Hypotension |  |  |
| Mave-tarm-kanalen |  | Dyspepsi, kvalme, abdominal smerte | Diarré, opkastning | Gingival hypertrofi1, uklar peritonealvæske1 |
| Lever og galdeveje |  |  |  |  Forøget serumtran-saminase 1 |
| Hud og subkutane væv |  | Udslæt, pruritus | Urticaria | Angioødem1 |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Myalgi |  |  |
| Nyrer og urinveje |  | Polyuri | Pollakisuri |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Perifert ødem | Asteni, træthed | Brystsmerter  |  |

1 Spontan rapportering af bivirkninger fra globale post-marketing undersøgelser.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I placebo-kontrollerede kliniske forsøg var hyppigheden af perifært ødem 0,9% for 10-20 mg lercanidipin og 0.83% for placebo. Frekvensen nåede 2% i forsøgspopulationen inklusiv kliniske langstidsforsøg.

Lercanidipin synes ikke at have uheldig indvirkning på blodsukker og serumlipidniveauer.
Nogle dihydropyridiner kan i sjældne tilfælde medføre til prækordialsmerte eller angina pectoris. I meget sjældne tilfælde kan patienter med forud eksisterende angina pectoris opleve øget frekvens, varighed eller 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 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 perifære selektivitet dog forsvundet og forårsager bradykardi samt en negativ inotrop effekt. De mest almindelinge bivirkninger forårsaget af overdosering er hypotension, svimmelhed, hovedpine og hjertebanken.

 Behandling

Klinisk hypotension kræver aktiv kardiovaskulær stabilisering inklusiv 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 lercanidipin 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**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: C 08 CA 13. Selektive calciumkanal-blokkere med overvejende vaskulær virkning - dihydropyridinderivater.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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 dets korte farmakokinetiske plasmahalveringstid har lercanidipin en langvarig, antihypertensiv aktivitet på grund af den høje membrandelingskoefficient og har ingen negative inotropiske virkninger på grund af dets høje vaskulære selektivitet.

Da den vasodilatation, som induceres af lercanidipin, sker gradvis, er der sjældent blevet observeret akut hypotension med refleks-takykardi hos hypertensive patienter.

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

Klinisk virkning og sikkerhed

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

De fleste kliniske forsøg er udført på patienter med mild til moderat primær hypertention (inklusiv ældre og patienter med diabetes), som modtog lercanidipin alene eller i kombina-tion 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 mm Hg), at blodtrykket blev normaliseret hos 40 % af de 25 patienter, der fik én daglig dosis på 20 mg og hos 56 % af 25 patienterne, der fik to daglige doser på 10 mg lercanidipin.

I en dobbeltblind, randomiseret, kontrolleret undersøgelse kontra placebo hos patienter med isoleret systolisk hypertension var lercanidipin effektivt til at sænke det systoliske blodtryk fra gennemsnitlige initialniveauer på 172,6 ± 5,6 mm Hg til 140,2 ± 8,7 mm Hg.

Der er ikke udført kliniske forsøg på den pædiatriske population.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Absorption

 Lercanidipin absorberes fuldstændigt efter 10-20 mg oral administration og maksimale plasmakoncentrationer 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 2 enantiomerer viser en lignende plasmaniveauprofil: Tiden til maksimal plasmakoncentration er den samme, maksimal plasmakoncentrationen og AUC er i gennemsnit 1,2 gang højere for (S)-enantiomeren, og de 2 enantiomerers eliminations­halveringstid er stort set den samme. Der er ikke observeret nogen *in vivo*-interkonversion af enantiomerer.

 På grund af høj førstepassage-metabolisme er den absolutte biotilgængelighed af lercanidipin ca. 10 % ved oral administration samtidig med føde, mens den er reduceret til 1/3, når lægemidlet gives til raske forsøgspersoner under fastebetingelser.

 Lercanidipins orale tilgængelighed stiger til det firedobbelte, 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.

 Lercanidipins serumproteinbindingsgrad overstiger 98 %. Da plasmaproteinniveauerne er reducerede hos patienter med alvorlig nedsat nyre- eller leverfunktion, kan den frie fraktion af det aktive stof forøges.

 Biotransformation

 Lercanidipin metaboliseres ekstensivt af CYP3A4; der er ikke fundet aktivt moderstof i urin eller fæces. Det omdannes fortrinsvis til inaktive metabolitter, og ca. 50 % af dosis udskilles gennem urinen.

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

 Desuden har interaktionsstudier hos 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 lercanidipin ikke forventes hæmning af biotransformationen af lægemidler, der metaboliseres af CYP3A4 og CYP2D6.

Elimination

 Elimination sker væsentligst som biotransformation.

Gennemsnitlig terminal eliminationshalveringstid var beregnet til 8-10 timer, og den terapeutiske aktivitet varer i 24 timer på grund af dets høje binding til lipidmembraner. Der blev ikke påvist nogen akkumulering ved gentagen administration.

Linearitet/non-linearitet

Oral administration af lercanidipin medfører plasmakoncentrationer af lercanidipin, der ikke er direkte proportionale med dosis (non-lineær kinetik). Efter 10, 20 eller 40 mg var de observerede plasmakoncentrationer i forholdet 1:3:8 og arealet under plasmakoncentration-tidskurven i forholdet 1:4:18, hvilket tyder på en progressiv mætning af førstepassage-metabolisme. Tilsvarende øges biotilgængeligheden med dosisøgning.

Yderligere oplysninger vedrørende specielle populationer

Hos ældre patienter og hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion eller let til moderat nedsat leverfunktion viste lercanidipins farmakokinetiske virkning sig at være den samme som hos den generelle patientpopulation. Patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion eller patienter, der er afhængige af dialyse, viste højere niveauer (omkring 70 %) af det aktive stof. Hos patienter med moderat til alvorligt nedsat leverfunktion vil lercanidipins systemiske biotilgængelighed sandsynligvis øges, da lægemidlet sædvanligvis 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.

Sikkerhedsfarmakologiske dyrestudier har vist, at der ingen virkning er på det autonome nervesystem, centralnervesystemet eller på mave-tarmfunktionen ved antihypertensive doser.

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

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

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

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

 Når lercanidipinhydrochlorid administreres i høje doser (12 mg/kg/dag) under fødsel, foranledigede det dystoci.

 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 toksicitetsstudier.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Magnesiumstearat (E572)

Povidon K-30 (E1201)

Natriumstivelsesglycolat Type A

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Filmovertræk

*10 mg*

Macrogol 3350 (E1521)

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyseret

Talcum (E553b)

Titandioxid (E171)

Gul jernoxid (E172)

*20 mg*

Macrogol 3350 (E1521)

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyseret

Talcum (E553b)

Titandioxid (E171)

Gul jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

 Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

PVDC/PVC/Aluminium blisterpakning, i æske.

Pakningsstørrelser

10 mg: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 98 og 100 stk.

 20 mg: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 98 og 100 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendte lægemidler eller affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 10 mg: 53418

 20 mg: 53421

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 11. marts 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 23. februar 2021