

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Timval 10 mg filmsko obložene tablete

Timval 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg lerkanidipinijevega klorida.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 28,5 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg lerkanidipinijevega klorida.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 57 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

10 mg filmsko obložene tablete

Rumena, okrogla, bikonveksna, filmsko obložena tableta (premer 6,5 mm), z razdelilno zarezo na eni strani in oznako 'L' na drugi strani tablete.

20 mg filmsko obložene tablete

Roza, okrogla, bikonveksna, filmsko obložena tableta (premer 8,5 mm), z razdelilno zarezo na eni strani in oznako 'L' na drugi strani tablete.

Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Lerkanidipin je indiciran za zdravljenje blage do zmerne esencialne hipertenzije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

peroralna uporaba

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 10 mg peroralno enkrat na dan, vsaj 15 minut pred obrokom. Odmerek je mogoče povečati na 20 mg glede na bolnikov individualni odziv.

Titriranje odmerka mora biti postopno, do pojava največjega antihipertenzivnega učinka lahko traja približno 2 tedna.

Nekaterim posameznikom, katerih bolezni ni ustrezno urejena z monoterapijo z antihipertenzivom, lahko k terapiji z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta (atenolol), diuretikom (hidroklorotiazid) ali zaviralcem angiotenzinske konvertaze (kaptopril ali enalapril) dodatno uvedemo zdravilo Timval.

Ker je krivulja odvisnosti odziva od odmerka strma in ima plato pri odmerkih med 20 in 30 mg, ni verjetno, da bi se učinkovitost z večjimi odmerki izboljšala, povečajo pa se lahko neželeni učinki.

Starejši bolniki

Farmakokinetični podatki in klinične izkušnje sicer kažejo, da prilagoditve dnevnega odmerka niso potrebne, kljub temu pa je med uvodnim zdravljenjem starejših bolnikov vseeno potrebna posebna previdnost.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Timval pri otrocih mlajših od 18 let nista bila ugotovljena. Podatkov ni na voljo.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter

Na začetku zdravljenja bolnikov z blago do zmerno okvaro ledvic ali jeter je potrebna posebna previdnost. Ti podskupini ponavadi preneseta priporočeni odmerek, kljub temu pa mora biti povečevanje odmerka do 20 mg na dan opravljeno previdno. Pri bolnikih z okvaro jeter je antihipertenzivni učinek lahko izrazitejši, zato je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka.

Lerkanidipina ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali ledvic (hitrost glomerulne filtracije < 30 ml/min).

Način uporabe

Previdnost je potrebna pred rokovanjem ali jemanjem zdravila:

- Priporočljivo je jemanje zdravila zjutraj, najmanj 15 minut pred zajtrkom.
- Zdravila se ne sme jemati z grenivkinim sokom (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino »lerkanidipin«, kateri koli dihidropiridin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6),
- ženske v rodni dobi, če ne uporabljajo učinkovite kontracepcije,
- obstrukcija iztočnega dela levega prekata,
- nezdravljeno kongestivno srčno popuščanje,
- nestabilna angina pectoris,
- huda okvara ledvic ali jeter,
- obdobje v prvem mesecu po miokardnem infarktu,
- sočasna uporaba z/s:
 - o močnimi zaviralci CYP3A4 (glejte poglavje 4.5),
 - o ciklosporinom (glejte poglavje 4.5),
 - o grenivkinim sokom (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolezen sinusnega vozla

Lerkanidipin je treba posebno previdno uporabljati pri bolnikih z boleznijo sinusnega vozla (brez srčnega spodbujevalnika).

Disfunkcija levega prekata in ishemična bolezen srca

Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih z disfunkcijo levega prekata, čeprav hemodinamsko kontrolirane študije niso odkrile, da bi bilo delovanje prekatov prizadeto. Nekatere kratko delujoče

dihidropiridine pri bolnikih z ishemično boleznijo srca domnevno spremlja večje kardiovaskularno tveganje. Lerkaniidipin je sicer dolgo delujoče zdravilo, vendar je pri takšnih bolnikih vseeno potrebna previdnost.

Nekateri dihidropiridini v redkih primerih povzročijo prekordialno bolečino ali angino pektoris. Zelo redko se lahko povečajo pogostnost, trajanje ali izrazitost napadov pri bolnikih z obstoječo angino pektoris. Možni so posamezni primeri miokardnega infarkta (glejte poglavje 4.8).

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter

Posebna previdnost je potrebna na začetku zdravljenja bolnikov z blago do zmerno okvaro ledvic ali jeter. Ti podskupini običajno preneseta priporočeni odmerek, kljub temu pa mora biti približevanje odmerku 20 mg na dan opravljeno previdno. Pri bolnikih z okvaro jeter je antihipertenzivni učinek lahko izrazitejši, zato je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka.

Lerkaniidipina ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali ledvic (hitrost glomerulne filtracije < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.2).

Alkohol

Alkohol lahko stopnjuje učinek vazodilatacijskih antihipertenzivov, zato se mu je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost lerkaniidipina nista bila dokazana pri otrocih mlaših od 18 let.

Induktorji CYP3A4

Induktorji CYP3A4 npr. antiepileptiki (kakršna sta fenitoin ali karbamazepin) in rifampicin, lahko zmanjšajo koncentracijo lerkaniidipina v plazmi, tako da je lahko učinkovitost lerkaniidipina manjša od pričakovane (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Timval vsebuje laktozo in natrij

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so bile narejene samo pri odraslih.

Zaviralci CYP3A4

Znano je, da se lerkaniidipin presnavlja z encimom CYP3A4, zato lahko sočasno uporabljeni zaviralci ali induktorji CYP3A4 vplivajo na presnovo in izločanje lerkaniidipina.

Izogibati se je treba sočasnemu jemanju lerkaniidipina in zaviralcev CYP3A4 (npr. ketokonazola, itrakonazola, ritonavirja, eritromicina, troleandomicina) (glejte poglavje 4.3).

Študija medsebojnega delovanja z močnim zaviralcem CYP3A4 ketokonazolom je pokazala znatno povečanje koncentracije lerkaniidipina v plazmi (15-kratno povečanje AUC in 8-kratno povečanje C_{max} za evtomero S-lerkaniidipin).

Ciklosporin

Ciklosporina in lerkaniidipina se ne sme uporabljati skupaj (glejte poglavje 4.3).

Po sočasni uporabi lerkaniidipina in ciklosporina so v plazmi ugotovili večjo koncentracijo obeh učinkovin. V študiji na mladih, zdravih prostovoljcih, pri katerih je bil ciklosporin uporabljen 3 ure po zaužitju lerkaniidipina, se koncentracija lerkaniidipina v plazmi ni spremenila, AUC ciklosporina pa

se je povečala za 27 %. Sočasna uporaba lerkaniidipina in ciklosporina pa je povzročila 3-kratno povečanje koncentracije lerkaniidipina v plazmi in 21 % povečanje AUC ciklosporina.

Grenivkin sok

Lerkaniidipina se ne sme jemati z grenivkinim sokom (glejte poglavje 4.3).

Tako kot velja za druge dihidropiridine, je lerkaniidipin občutljiv na zavrtje presnove z grenivkinim sokom. Posledici sta povečanje njegove sistemske razpoložljivosti in večji hipotenzivni učinek.

Midazolam

Pri sočasni uporabi 20-mg odmerka lerkaniidipina s peroralnim midazolamom pri starejših prostovoljcih se je absorpcija lerkaniidipina povečala (za približno 40 %), hitrost absorpcije pa se je zmanjšala (t_{max} se je iz 1,75 ure podaljšal na 3 ure). Koncentracija midazolama se ni spremenila.

Substrati CYP3A4

Previdnost je potrebna pri sočasnem predpisovanju lerkaniidipina z drugimi substrati CYP3A4, npr. s terfenadinom, astemizolom in antiaritmiki III. skupine, kakršna sta amiodaron in kinidin.

Induktorji CYP3A4

Pri sočasni uporabi lerkaniidipina in induktorjev CYP3A4, npr. z antiepileptiki (kakršna sta fenitoin in karbamazepin) ali rifampicinom, je potrebna previdnost. Antihipertenzivni učinek se namreč lahko zmanjša, krvni tlak je treba spremljati pogosteje kot ponavadi.

Metoprolol

Pri sočasni uporabi lerkaniidipina in metoprolola (antagonista adrenergičnih receptorjev beta), ki se v glavnem presnavlja v jetrih, se biološka uporabnost metoprolola ni spremenila, biološka uporabnost lerkaniidipina pa se je zmanjšala za 50 %. Ta učinek je morda posledica zmanjšane pretoka krvi skozi jetra, ki ga povzročijo antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in se zato lahko pojavi tudi pri drugih zdravilih iz te skupine. Lerkaniidipin je mogoče varno uporabljati skupaj z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, vendar je pri tem mogoče potrebna prilagoditev odmerka.

Fluoksetin

Študija medsebojnega delovanja s fluoksetinom (zaviralca CYP2D6 in CYP3A4), opravljena pri prostovoljcih, starih 65 ± 7 let (povprečje \pm s. o.), ni pokazala klinično pomembnih sprememb v farmakokinetiki lerkaniidipina.

Cimetidin

Sočasna uporaba lerkaniidipina in cimetidina v odmerku 800 mg na dan ne povzroči pomembnih sprememb koncentracije lerkaniidipina v plazmi. Pri večjih odmerkih cimetidina pa se biološka uporabnost in hipotenzivni učinek lerkaniidipina lahko povečata, zato je v teh primerih potrebna previdnost.

Digoksin

Sočasna uporaba 20 mg lerkaniidipina pri bolnikih, ki so kronično prejemali β -metildigoksin, ni pokazala znakov farmakokinetičnih interakcij. Pri zdravih prostovoljcih, ki so po odmerku 20 mg lerkaniidipina, uporabljenega na tešče, dobili digoksin se je C_{max} digoksina v povprečju povečala za 33 %, AUC in ledvični očistek pa se nista pomembno spremenila. Bolnike, ki sočasno dobivajo digoksin, je treba skrbno spremljati glede znakov toksičnih učinkov digoksina.

Simvastatin

Pri večkratnem sočasnem dajanju 20 mg lerkaniidipina in 40 mg simvastatina se AUC lerkaniidipina ni pomembno spremenil, AUC simvastatina pa se je povečal za 56 % in AUC njegovega aktivnega presnovka, β -hidroksikislina, za 28 %. Ni verjetno, da so takšne spremembe klinično pomembne. Medsebojnega delovanja ni pričakovati, če je lerkaniidipin uporabljen zjutraj, simvastatin pa zvečer, kot je za takšno zdravilo indicirano.

Varfarin

Sočasna uporaba 20 mg lerkanidipina na tešče pri zdravih prostovoljcih ni spremenila farmakokinetike varfarina.

Diuretiki in zaviralci angiotenzinske konvertaze

Lerkanidipin so varno uporabljali z diuretiki in zaviralci angiotenzinske konvertaze.

Alkohol

Alkohol lahko stopnjuje učinek vazodilacijskih antihipertenzivov, zato se mu je treba izogibati (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so bile narejene samo pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na podganah in kuncih niso pokazale teratogenega učinka ter pri podganah zmanjšane sposobnosti za razmnoževanje. Kljub temu pa se zaradi odsotnosti kliničnih izkušenj z lerkanidipinom v nosečnosti in med dojenjem in izkazanega teratogenega učinka drugih dihidropiridinskih spojin pri živalih, lerkanidipina ne sme uporabljati pri nosečnicah in prav tako ne pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, če se lerkanidipin in njegovi metaboliti izločajo v materino mleko. Tveganje za novorojenčka/otroka ni izključeno. Uporaba lerkanidipina je med dojenjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Za lerkanidipin ni na voljo kliničnih podatkov. Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemičnih spremembah v glavih spermatozoidov, kar lahko pliva na oploditev. V primerih, kjer je večkratna oploditev *in vitro* neuspešna in kjer za to ni druge razlage, je treba pomisliti tudi na možnost, da so vzrok za to zaviralci kalcijevih kanalčkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Lerkanidipin ima majhen vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Kljub temu je potrebna previdnost, saj se lahko pojavi omotica, astenija, utrujenost in redko zaspanost.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so se pojavili pri okrog 1,8 % zdravljenih bolnikov.

Neželeni učinki so razvrščeni po klasifikaciji organskih sistemov MedDRA in po pogostnosti kot sledi:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Opazovani neželeni učinki so v skupini pogostnosti razvrščeni glede na padajočo resnost.

Kot je razvidno iz preglednice, so bile najpogostejše neželene reakcije na zdravilo, o katerih so poročali v nadzorovanih kliničnih preskušanjih, glavobol, omotica, periferni edemi, tahikardija, palpitacije, zardevanje, ki so se pojavljali pri manj kot 1 % bolnikov.

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinek
---------------------------	------------	-----------------

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinek
bolezni imunskega sistema	zelo redki	preobčutljivost
bolezni živčevja	občasni redki zelo redki	glavobol, omotica nespečnost sinkopa
srčne bolezni	občasni redki	tahikardija, palpitacije angina pectoris
žilne bolezni	občasni	zardevanje
bolezni prebavil	redki	bolečine v trebuhu, driska, dispepsija, navzea, bruhanje
bolezni kože in podkožja	redki	izpuščaj
bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	redki	mialgija
bolezni sečil	redki	poliurija
splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	občasni redki	periferni edemi astenija, utrujenost

V obdobju po prihodu zdravila na trg so v spontanah poročilih zelo redko poročali o naslednjih neželenih učinkih (<1/10.000): hipertrofija dlesni, reverzibilno zvišanje serumskih ravni jetrnih transaminaz, hipotenzija, pogosto uriniranje in bolečina v prsnem košu

Nekateri dihidropiridini lahko redko povzročijo prekordialno bolečino ali angino pectoris. Zelo redko se lahko pri bolnikih z obstoječo angino pectoris povečajo pogostnost, trajanje ali izrazitost teh napadov. Pojavijo se lahko osamljeni primeri miokardnega infarkta.

Kaže, da lerkandipin ne vpliva na koncentracijo krvnega sladkorja ali lipidov v serumu.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (8) 2000 500

Faks: +386 (8) 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V izkušnjah v obdobju trženja so bili opisani nekateri primeri prevelikega odmerjanja (od 40 mg do 800 mg lerkandipina, vključno s poročanjem o zaužitju s samomorilnim namenom).

Simptomi

Tako kot pri drugih dihidropiridinih preveliko odmerjanje lahko povzroči čezmerno periferno vazodilatacijo. Simptomi povezani s prevelikim odmerjanjem vključujejo izrazito hipotenzijo in refleksno tahikardijo.

Zdravljenje

V primeru hude hipotenzije, bradikardije in nezavesti lahko pomaga kardiovaskularna podpora, vključno z intravenskim dajanjem atropina za zdravljenje bradikardije.

Glede na podaljšano farmakološko delovanje lerkandipina je treba kardiovaskularno stanje bolnikov, ki vzamejo prevelik odmerek, spremljati vsaj 24 ur. O koristnosti dialize ni informacij. Zaradi izredne lipofilnosti učinkovine, je zelo malo verjetno, da bi bile njene koncentracije v plazmi lahko vodilo o trajanju ogroženosti, zato tudi dializa verjetno ni učinkovita.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: selektivni zaviralci kalcijevih kanalčkov z delovanjem na žile, derivati dihidropiridina

Oznaka ATC: C08CA13

Mehanizem delovanja

Lerkandipin je kalcijev antagonist iz skupine dihidropiridinov. Zavira transmembranski dotok kalcija v srčne in gladke mišice. Mehanizem njegovega antihipertenzivnega delovanja je neposredno sproščanje žil gladkih mišic, s čimer zmanjšuje celotni periferni upor.

Farmakodinamični efekti

Antihipertenzivno delovanje lerkandipina je kljub njegovemu kratkemu razpolovnemu času v plazmi podaljšano, saj ima zdravilo visok membranski porazdelitveni koeficient, zaradi velike žilne selektivnosti pa ne deluje negativno inotropno.

Vazodilatacija, ki jo povzroči lerkandipin, se pojavi postopoma, zato so pri hipertenzivnih bolnikih le redko opazili akutno hipotenzijo z refleksno tahikardijo.

Tako kot pri drugih nesimetričnih 1,4-dihidropiridinih gre tudi antihipertenzivno delovanje lerkandipina v glavnem na račun njegove (S)-enantiomere.

Klinična učinkovitost in varnost

Poleg kliničnih študij, opravljenih za potrditev terapevtskih indikacij, je dodatna majhna, nekontrolirana, a randomizirana študija pri bolnikih s hudo hipertenzijo (povprečje \pm SO diastoličnega krvnega tlaka $114,5 \pm 3,7$ mm Hg) pokazala, da se je krvni tlak normaliziral pri 40 % od 25 bolnikov, ki so dobivali 20 mg lerkandipina enkrat na dan, in pri 56 % od 25 bolnikov, ki so ga dobivali po 10 mg dvakrat na dan. V dvojno slepi, randomizirani, kontrolirani študiji v primerjavi s placebom pri bolnikih z izolirano sistolično hipertenzijo je lerkandipin učinkovito znižal sistolični krvni tlak s povprečnih začetnih vrednosti $172,6 \pm 5,6$ mm Hg na $140,2 \pm 8,7$ mm Hg.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorbcija

Lerkandipin se po peroralni uporabi 10 oz. 20 mg popolnoma absorbira. Pri 10 mg odmerku doseže največjo koncentracijo v plazmi $3,30$ ng/ml \pm $2,09$ (s. o.), pri 20 mg odmerku pa $7,66$ ng/ml \pm $5,90$ (s. o.), in sicer približno 1,5–3 ure po uporabi.

Enantiomeri lerkandipina imata podoben profil koncentracije v plazmi: obe imata enak čas do največje koncentracije v plazmi, največja koncentracija v plazmi in AUC sta v povprečju 1,2-krat večja s (S)-enantiomero, razpolovna časa izločanja obeh enantiomer pa sta praktično enaka. *In vivo* niso opazili interkonverzije enantiomer.

Zaradi obsežne presnove prvega prehoda je absolutna biološka uporabnost lerkandipina, uporabljenega peroralno in na poln želodec pri bolnikih okrog 10 %, pri zdravih prostovoljcih na tešče pa se zmanjša na 1/3.

Peroralna razpoložljivost lerkandipina se 4-krat poveča, če je lerkandipin zaužit do 2 uri po zelo mastnem obroku. Zato je treba lerkandipin jemati pred obroki.

Porazdelitev

Porazdelitev iz plazme v tkiva in organe je hitra in obsežna.

Stopnja vezave lerkandipina na beljakovine v serumu presega 98 %. Ker je pri bolnikih s hudo motenim delovanjem ledvic ali jeter koncentracija beljakovin v plazmi zmanjšana, se delež prostega zdravila lahko poveča.

Biotransformacija

Lerkandipin se obsežno presnavlja s CYP3A4, zato v urinu ali blatu ni mogoče najti nespremenjene učinkovine. Pretežno se spremeni v neaktivne presnovke in približno 50 % odmerka se izloči v urinu.

Poskusi s človeškimi jetrnimi mikrosomi *in vitro* so pokazali, da lerkandipin do določene mere zavre CYP3A4 oz. CYP2D6 v koncentracijah, ki sta 160- oz. 40-krat večji kot največja koncentracija v plazmi, dosežena po odmerku 20 mg.

Poleg tega so študije medsebojnega delovanja pri človeku pokazale, da lerkandipin ne spremeni plazemske koncentracije midazolama, ki je značilen substrat CYP3A4, ali metoprolola, ki je značilen substrat CYP2D6. Zato ni pričakovati, da bi lerkandipin ob terapevtskih odmerkih zavrl biotransformacijo zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4 in CYP2D6.

Izločanje

Izločanje poteka v glavnem z biotransformacijo.

Izračunani povprečni končni razpolovni čas izločanja je od 8 do 10 ur, terapevtski učinek pa zaradi velike vezave na lipidne membrane traja 24 ur. Po večkratni uporabi niso opazili kopičenja.

Linearnost/nelinearnost

Koncentracija lerkandipina v plazmi po peroralni uporabi lerkandipina ni neposredno sorazmerna odmerku (nelinearna kinetika). Razmerje med največjimi koncentracijami v plazmi po 10, 20 oz. 40 mg odmerku je bilo 1 : 3 : 8, razmerje med površinami pod krivuljami koncentracije v plazmi po času pa 1 : 4 : 18, kar kaže na progresivno nasičenje presnove prvega prehoda. V skladu s tem se razpoložljivost z večanjem odmerka povečuje.

Dodatne informacije za posebno populacijo bolnikov

Ugotovljeno je, da je farmakokinetično obnašanje lerkandipina pri starejših bolnikih in bolnikih z blago do zmerno motenim delovanjem ledvic ali blago do zmerno okvaro jeter podobno kot pri splošni populaciji bolnikov. Pri bolnikih s hudo motenim delovanjem ledvic in bolnikih, odvisnih od dialize, je bila koncentracija zdravila večja (okrog 70 %). Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter je verjetno, da bo sistemska biološka uporabnost lerkandipina večja, saj se učinkovina običajno obsežno presnavlja v jetrih.

5.3 Predklinični podatki o varnost

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije farmakološke varnosti na živalih v antihipertenzivnih odmerkih niso pokazale učinka na avtonomno živčevje, osrednje živčevje ali delovanje prebavil.

Pomembni učinki, opaženi v dolgoročnih študijah na podganah in psih, so bili neposredno ali posredno povezani z znanimi učinki velikih odmerkov kalcijevih antagonistov, ki so predvsem odraz čezmerne farmakodinamične aktivnosti.

Lerkanidipin ni bil genotoksičen, znakov za tveganje kancerogenosti ni bilo.

Zdravljenje z lerkanidipinom pri podganah ni vplivalo na plodnost in splošno sposobnost za razmnoževanje.

Dokazov o teratogenih učinkih pri podganah in kuncih ni, toda pri podganah so veliki odmerki lerkanidipina izzvali pred- in poimplantacijske izgube in zakasnel razvoj plodov.

Lerkanidipinijev klorid, uporabljen v velikih odmerkih (12 mg/kg/dan) med porajanjem, je izzval distocijo.

Porazdelitev lerkanidipina in/ali njegovih presnovkov pri brejih živalih in njihovo izločanje z mlekom nista raziskana.

V študijah toksičnosti niso posebej ocenjevali presnovkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

10 mg in 20 mg filmsko obložene tablete:

Jedro tablete:

magnezijev stearat (E 572)
povidon K-30 (E 1201)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E 460)

10 mg filmsko obložene tablete:

Filmska obloga:

makrogol 3350 (E 1521)
polivinilalkohol, delno hidroliziran
smukec (E 553b)
titanov dioksid (E 171)
železov oksid, rumen (E 172)

20 mg filmsko obložene tablete:

Filmska obloga:

makrogol 3350 (E 1521)
polivinil alkohol, delno hidroliziran
smukec (E 553b)
titanov dioksid (E 171)
železov oksid, rumeni (E 172)
železov oksid, rdeči (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5a-166278

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zaščito pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete so pakirane v PVDC/PVC/Aluminij pretisne omote, ki so vstavljeni v škatlo.

10 mg filmsko obložene tablete

7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 98, ali 100 filmsko obloženih tablet

20 mg filmsko obložene tablete

7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 98, ali 100 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, SI-1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/15/01980/001-025

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10.08.2015

Datum zadnjega podaljšanja: 29. 7. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16. 12. 2019