

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

LACIPIL 4 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 4 mg lacidipina.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 243 mg laktoze v obliki 255,25 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele ovalne tablete, z razdelilno zarezo na obeh straneh.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka (po 2 mg).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje hipertenzije, kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z drugimi antihipertenzivi, npr. z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, diuretiki ali zaviralci angiotenzinske konvertaze.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Začetni odmerek je 2 mg enkrat na dan. Bolnik ga mora jemati vsak dan ob istem času, najbolje zjutraj, ne glede na obroke hrane.

Zdravljenje hipertenzije je treba prilagoditi resnosti bolezni in bolnikovemu odzivu na zdravilo.

Ko mine dovolj časa, da zdravilo doseže svoj polni farmakološki učinek, se odmerek lahko poveča na 4 mg in po potrebi na 6 mg. V praksi to ne sme biti prej kot po treh do štirih tednih zdravljenja, razen če klinično stanje bolnika zahteva hitrejše povečanje odmerka.

Okvara jeter

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Za priporočila za odmerjanje bolnikom s hudo okvaro jeter ni na voljo zadostnih podatkov.

Okvara ledvic

Lacidipin se ne izloča preko ledvic, zato bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Izkušenj z lacidipinom pri otrocih ni.

Starostniki

Pri starostnikih odmerka ni treba prilagajati.

Zdravljenje časovno ni omejeno.

Način uporabe

Zdravilo Lacipil se jemlje neodvisno od obrokov hrane, ne sme pa se jemati skupaj s sokom grenivke.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- huda aortna stenoza (tako kot drugi dihidropiridini).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Strokovne študije kažejo, da lacidipin ne vpliva na avtomatizem sinoatrialnega (SA) vozla in ne upočasnjuje prevajanja preko atrioventrikularnega (AV) vozla, vendar pa je treba izpostaviti, da kalcijevi antagonisti teoretično lahko vplivajo na delovanje SA in AV vozla. Pri bolnikih z nepravilnostmi delovanja SA ali AV vozla je zato treba lacidipin uporabljati previdno.

Tako kot za druge dihidropiridinske antagoniste kalcijevih kanalčkov tudi za lacidipin velja, da ga je treba uporabljati previdno pri bolnikih s prirojenim ali dokazano pridobljenim podaljšanjem intervala QT. Lacidipin je treba uporabljati previdno tudi pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT, kot so antiaritmiki skupine I in III, triciklični antidepresivi, nekateri antipsihotiki, antibiotiki (npr. eritromicin) ter nekateri antihistaminiki (npr. terfenadin).

Kot druge kalcijeve antagoniste je treba tudi lacidipin uporabljati previdno pri bolnikih z zmanjšano srčno rezervo.

Kot druge dihidropiridinske kalcijeve antagoniste je treba tudi lacidipin uporabljati previdno pri bolnikih s predhodno diagnosticirano nestabilno angino pectoris in pri bolnikih, ki se jim nestabilna angina pectoris pojavi med zdravljenjem.

Lacidipin je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki so pred kratkim doživeli miokardni infarkt. Ni dokazov, da bi lacidipin koristil za sekundarno preventivo miokardnega infarkta.

Učinkovitost in varnost lacidipina za zdravljenje maligne hipertenzije nista ugotovljeni.

Lacidipin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z okvaro delovanja jeter, ker se antihipertenzivni učinek zdravila lahko okrepi.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba lacidipina in drugih zdravil z znanim hipotenzivnim učinkom, vključno z antihipertenzivi (npr. diuretiki, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta ali zaviralci angiotenzinske konvertaze), ima lahko za posledico aditivni hipotenzivni učinek, vendar pa v študijah pri sočasni uporabi antihipertenzivov (npr. antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in diuretiki) ali digoksina ali tolbutamida ali varfarina niso odkrili specifičnih interakcij.

Pri sočasni uporabi cimetidina se lahko poveča koncentracija lacidipina v plazmi.

Lacidipin se v veliki meri veže na proteine (> 95 %), kot sta albumin in alfa-1-glikoprotein.

Kot druge dihidropiridine se tudi lacidipina ne sme jemati skupaj s sokom grenivke, ker se pri sočasnem jemanju lahko spremeni biološka uporabnost.

Lacidipin je v kliničnih študijah pri bolnikih, ki so se po presaditvi ledvice zdravili s ciklosporinom, izboljšal s ciklosporinom povzročeno zmanjšanje pretoka plazme skozi ledvice in hitrosti glomerularne filtracije.

Znano je, da se lacidipin presnavlja s citokromom CYP3A4. Pri sočasni uporabi lahko močni zaviralci ali induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, itrakonazol) vplivajo na presnovo in izločanje lacidipina.

Sočasna uporaba lacidipina in kortikoidov ali tetrakozaktida lahko zmanjša antihipertenzivni učinek.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O varnosti uporabe lacidipina med nosečnostjo ni podatkov.

Študije na živalih so pokazale, da zdravilo nima teratogenih učinkov in ne vpliva na razvoj zarodka (glejte poglavje 5.3 Predklinični podatki o varnosti).

Lacidipin se sme med nosečnostjo uporabljati le, če so možne koristi za mater večje od možnih tveganj za plod ali novorojenca.

Upoštevati je treba možnost, da lahko lacidipin med porodom povzroči relaksacijo miometrija (glejte poglavje 5.3 Predklinični podatki o varnosti).

Dojenje

Študije izločanja v mleko na živalih kažejo, da se lahko lacidipin (ali njegovi presnovki) izloča v materino mleko.

Lacidipin se sme med dojenjem uporabljati le, če so možne koristi za mater večje od možnih tveganj pri plodu ali novorojencu.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Lacidipin lahko povzroči omotico. Bolnike je treba opozoriti, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev, če se jim pojavi omotica ali sorodni simptomi.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnost zelo pogostih, pogostih in občasnih neželenih učinkov je bila določena na osnovi podatkov iz obsežnih kliničnih preskušanj (internih in objavljenih).

Pri razvrstitvi pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti:

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 (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolniki lacidipin navadno dobro prenašajo. V posameznih primerih se lahko pojavijo blažji neželeni učinki, ki so posledica znanega farmakološkega delovanja - periferne vazodilatacije. Takšni neželeni učinki, ki so označeni z zvezdico (*), so običajno prehodni in po nadaljevanju zdravljenja z istim odmerkom običajno minejo.

Psihiatrične motnje

Zelo redki: depresija

Bolezni živčevja

Pogosti: *glavobol, *omotica

Zelo redki: tremor

Srčne bolezni

Pogosti: *palpitacije, tahikardija

Občasni: poslabšanje angine pectoris, sinkopa, hipotenzija

Kot pri drugih dihidropiridinih so tudi pri uporabi lacidipina pri majhnem številu bolnikov poročali o poslabšanju angine pectoris, še posebej na začetku zdravljenja. Poslabšanje je verjetnejše pri bolnikih s simptomatično ishemično boleznijo srca.

Žilne bolezni

Pogosti: *zardevanje

Bolezni prebavil

Pogosti: želodčne težave, navzea

Občasni: hiperplazija gingive

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: kožni izpuščaj (vključno z rdečino in srbenjem)

Redki: angioedem, urtikarija

Bolezni sečil

Pogosti: poliurija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: astenija, *edem

Preiskave

Pogosti: reverzibilno povečanje alkalne fosfataze (klinično pomembno povečanje je bilo občasno)

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 se 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 ulica 22
SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

Simptomi in znaki

Najverjetnejša posledica prevelikega odmerjanja je podaljšana periferna vazodilatacija, povezana s hipotenzijo in tahikardijo.

Teoretično se lahko pojavi bradikardija ali podaljšano prevajanje preko AV vozla.

Zdravljenje

Specifičnega antidota ni. Izvesti je treba standardne splošne ukrepe za nadzorovanje delovanja srca in ustrezne podporne ter terapevtske ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci kalcijevih kanalčkov, selektivni zaviralci kalcijevih kanalčkov z delovanjem na žile, derivati dihidropiridina, oznaka ATC: C08CA09

Mehanizem delovanja

Lacidipin je specifičen in močan kalcijev antagonist s prevladujočo selektivnostjo za kalcijeve kanalčke v gladkih mišičninah žilah.

Farmakodinamični učinki

Glavno delovanje lacidipina je dilatacija perifernih arteriol s posledičnim zmanjšanjem perifernega žilnega upora in znižanjem krvnega tlaka.

Pri prostovoljcih so po peroralni uporabi 4 mg lacidipina opazili minimalno podaljšanje intervala QTc.

V štiriletnem randomiziranem dvojno slepem preskušanju ELSA (*European Lacidipine Study on Atherosclerosis*) je bil primarni parameter učinkovitosti za aterosklerozo ehografska meritev debeline tunike intime-medije karotidne arterije (IMT; "intima-media thickness"). Pri bolnikih, ki so se zdravili z lacidipinom, rezultati kažejo pomembne učinke na spremenljivke IMT, ki so v skladu s protiatrogenim delovanjem.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se lacidipin hitro vendar slabo absorbira iz prebavil in se obsežno presnavlja pri prvem prehodu skozi jetra. Absolutna biološka uporabnost je v povprečju približno 10 %. Najvišje koncentracije v plazmi so dosežene od 30 do 150 minut po zaužitju.

Porazdelitev

Lacidipin se v veliki meri veže na proteine (> 95 %), kot sta albumin in alfa-1-glikoprotein.

Biotransformacija

Obstajajo štirje glavni presnovki s šibkim farmakodinamičnim delovanjem ali brez. Zdravilo se v glavnem presnavlja v jetrih (presnova vključuje P450 CYP3A4). Ni dokazov, da bi lacidipin induciriral ali zaviral jetrne encime.

Izločanje

Približno 70 % zaužitega odmerka zdravila se iz telesa izloči v obliki presnovkov z blatom, preostanek pa v obliki presnovkov s sečem.

V stanju dinamičnega ravnovesja se povprečna končna razpolovna doba lacidipina giblje med 13 in 19 urami.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Edine pomembne toksikološke ugotovitve pri uporabi lacidipina so bile reverzibilne in v skladu z znanimi farmakološkimi učinki antagonistov kalcijevih kanalčkov pri visokih odmerkih (obstipacija pri podganah, zmanjšana krčljivost miokarda ter gingivalna hiperplazija pri podganah in psih).

Po dajanju lacidipina brejim podganam ali kunčicam niso opazili znakov škodljivega delovanja na razvoj. V študiji vplivov na plodnost in na sposobnost razmnoževanja so pri odmerkih, ki so bili toksični za mater, poročali o embriotoksičnem učinku. Pri uporabi visokih odmerkov so v skladu s pričakovanim farmakološkim delovanjem kalcijevih antagonistov na miometriji poročali tudi o podaljšanju brejosti in težavah pri porodu. Znano je, da antagonisti kalcijevih kanalčkov farmakološko vplivajo na normalno funkcijo miometrija med porodom, to je zmanjšajo kontraktilnost.

Pri številnih *in vitro* in *in vivo* preskusih lacidipin ni deloval genotoksično. Pri miših kancerogenega potenciala niso ugotovili. V študiji kancerogenosti pri podganah so, kot tudi pri drugih antagonistih kalcijevih kanalčkov, poročali o večji pojavnosti benignih tumorjev intersticijskih celic testisov, vendar pa menijo, da je nastanek hiperplazije intersticijskih celic vpleten endokrini mehanizem, in da adenomi pri podganah nimajo pomena za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

- laktoza monohidrat,
- povidon,
- magnezijev stearat (E470b).

Filmska obloga:

- Opadry White YS-1-18043 (hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171), PEG 400 (E1521), polisorb 80 (E433)) ali Opadry White OY-S7335 (hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171)).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zaradi zagotovitve zaščite pred svetlobo mora bolnik tableto vzeti iz zaščitne folije neposredno pred uporabo predpisanega odmerka.

Če bolnik jemlje polovico 4 mg tablete, mora drugo polovico shraniti v originalni zaščitni foliji in jo porabiti najkasneje v 48 urah.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Za otroke varen pretisni omot iz oPA/Alu/PVC-Alu/papirne folije.

Škatla z 28 tabletami po 4 mg (4 x 7 filmsko obloženih tablet v za otroke varnem pretisnem omotu).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irska

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

H/04/00866/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11.6.2004

Datum zadnjega podaljšanja: 05.10.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

06. 05. 2021