

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lecalpin 10 mg filmsko obložene tablete

Lecalpin 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Lecalpin 10 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg lerkandipinijevega klorida, kar ustreza 9,4 mg lerkandipina.

Lecalpin 20 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg lerkandipinijevega klorida, kar ustreza 18,8 mg lerkandipina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Lecalpin 10 mg filmsko obložene tablete: laktoza monohidrat 30 mg

Lecalpin 20 mg filmsko obložene tablete: laktoza monohidrat 60 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Lecalpin 10 mg filmsko obložene tablete: rumene, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom 6,5 mm, zarezane na eni strani in z oznako "L" na drugi strani.

Lecalpin 20 mg filmsko obložene tablete: rožnate, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom 8,5 mm, zarezane na eni strani in z oznako "L" na drugi strani.

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lecalpin je indicirano za zdravljenje blage do zmerne esencialne hipertenzije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 10 mg peroralno enkrat na dan, vsaj 15 minut pred obroki; odmerek je mogoče povečati na 20 mg glede na odziv posameznega bolnika.

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

Nekaterim posameznikom, ki krvnega tlaka nimajo ustrezno urejenega z antihipertenzivno monoterapijo, lahko koristi dodatek lerkandipina v zdravljenje z antagonistom adrenergičnih

receptorjev beta (atenolol), diuretikom (hidroklorotiazid) ali zaviralcem angiotenzinske konvertaze (kaptopril ali enalapril).

Krivulja odmerka in odziva je strma in ima plato pri odmerkih med 20 in 30 mg. Zato ni verjetno, da bi večji odmerki izboljšali učinkovitost, povečajo pa se lahko neželeni učinki.

Starejši

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

Pediatrična populacija

Lerkanidipin ni priporočljiv za otroke in mladostnike, mlajše od 18 let, ker z njim v tej starostni skupini ni kliničnih izkušenj.

Insuficienca ledvic ali jeter

Na začetku zdravljenja bolnikov z blago do zmerno motenim delovanjem ledvic ali jeter je potrebna posebna previdnost. Ti podskupini sicer običajno preneseta priporočeni odmerki, toda povečevanje odmerka do 20 mg na dan mora biti opravljeno previdno. Pri bolnikih z okvaro jeter je antihipertenzivni učinek lahko izrazitejši, zato je potrebno razmisliti o prilagoditvi odmerka.

Lerkanidipin je kontraindiciran za bolnike s hudo okvaro jeter ali hudo okvaro ledvic (GFR < 30 ml/min), z vključno bolniki na dializi (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Tablete je treba vzeti z nekaj vode in vsaj 15 minut pred obrokom, najbolje pred zajtrkom.

Tega zdravila se ne sme jemati skupaj z grenivko ali grenivkinim sokom (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- obstrukcija iztočnega dela levega prekata
- nezdravljeno kongestivno srčno popuščanje
- nestabilna angina pectoris
- obdobje 1 meseca po miokardnem infarktu
- huda okvara jeter
- huda okvara ledvic (GFR < 30 ml/min), z vključno bolniki na dializi
- sočasna uporaba z:
 - močnimi zaviralci CYP3A4 (glejte poglavje 4.5),
 - ciklosporinom (glejte poglavje 4.5),
 - grenivko ali grenivkinim sokom (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolezen sinusnega vozla

Lerkanidipin je treba posebej previdno uporabljati pri bolnikih z boleznijo sinusnega vozla (če nimajo vstavljenega srčnega spodbujevalnika).

Disfunkcija levega prekata

Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih z disfunkcijo levega prekata, čeprav hemodinamsko kontrolirane študije niso odkrile prizadetosti delovanja prekatov.

Ishemična bolezen srca

Pri bolnikih z ishemično boleznijo srca so nekateri kratkodelujoči dihidropiridini domnevno lahko povezani z večjim kardiovaskularnim tveganjem. Lerkanidipin je sicer dolgodelujoče zdravilo, a ga je pri takšnih bolnikih vseeno treba uporabljati previdno.

Nekateri dihidropiridini lahko v redkih primerih povzročijo prekordialno bolečino ali angino pectoris. Zelo redko se pri bolnikih z obstoječo angino pectoris povečajo pogostnost, trajanje ali izrazitost napadov.

Možni so posamezni primeri miokardnega infarkta (glejte poglavje 4.8).

Uporaba pri ledvični ali jetrni okvari:

Na začetku zdravljenja bolnikov z blago do zmerno okvaro ledvic je potrebna posebna previdnost. Kljub temu, da je običajni dnevni priporočeni odmerek, ki se ga lahko prenaša 10 mg, 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.

Lerkanidipin je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali hudo okvaro ledvic (GFR < 30 ml/min) z vključno bolniki na hemodializi (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Peritonealna dializa

Lerkanidipin lahko povzroči nastanek motnega peritonealnega izpirka pri bolnikih na peritonealni dializi. Vzrok motnosti je povečana koncentracija trigliceridov v peritonealnem izpirku. Medtem, ko je mehanizem tega neznan, motnost po ukinitvi lerkanidipina kmalu preneha. To je pomembno prepoznati, saj se lahko moten peritonealni izpirek pomotoma zamenja za infektiven peritonitis, ki ima za posledico nepotrebno hospitalizacijo in empirično zdravljenje z antibiotiki.

Induktorji CYP3A4

Induktorji CYP3A4, npr. antiepileptiki (npr. fenitoin, fenobarbital, karbamazepin) in rifampicin, lahko zmanjšajo koncentracijo lerkanidipina v plazmi, zato je učinkovitost lerkanidipina lahko manjša od pričakovane (glejte poglavje 4.5).

Alkohol

Izoginiti se je treba alkoholu, ker lahko poveča učinek vazodilacijskih antihipertenzivov (glejte poglavje 4.5).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost lerkanidipina pri otrocih, starih do 18 let nista bili dokazani.

Pomožne snovi

Laktoza monohidrat

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

Natrij

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

Kontraindikacije sočasne uporabe

Zaviralci CYP3A4 Lerkanidipin se presnavlja z encimom CYP3A4. Zato lahko sočasno uporabljeni zaviralci CYP3A4 vplivajo na presnovo in odstranjevanje lerkanidipina.

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

Izogibati se je treba sočasni uporabi lerkanidipina in zaviralcev CYP3A4 (npr. ketokonazola, itrakonazola, ritonavirja, eritromicina, troleandomicina, klaritromicina) (glejte poglavje 4.3).

Ciklosporin

Po sočasni uporabi so v plazmi ugotovili večjo koncentracijo lerkandipina in ciklosporina. Študija pri zdravih mladih prostovoljcih je pokazala, da v se v primeru uporabe ciklosporina 3 ure po zaužitju lerkandipina koncentracija lerkandipina v plazmi ni spremenila, AUC ciklosporina pa se je povečala za 27 %. Sočasna uporaba lerkandipina in ciklosporina pa je povzročila 3-kratno povečanje koncentracije lerkandipina v plazmi in 21 % povečanje AUC ciklosporina. Ciklosporina in lerkandipina se ne sme uporabljati skupaj (glejte poglavje 4.3).

Grenivka ali grenivkin sok

Tako kot drugi dihidropiridini je tudi lerkandipin občutljiv na zavrtje presnove z grenivko aligrenivkinim sokom. Posledici sta povečanje njegove biološke uporabnosti in večji hipotenzivni učinek. Lerkandipina se ne sme jemati z grenivko ali grenivkinim sokom (glejte poglavje 4.3).

Nepriporočljiva sočasna uporaba

Induktorji CYP3A4

Sočasno uporabo lerkandipina in induktorjev CYP3A4, npr. antiepileptikov (kakršna sta fenitoin, fenobarbital, karbamazepin) ali rifampicina, je treba previdno pretehtati, kajti antihipertenzivni učinek se lahko zmanjša in krvni tlak je treba kontrolirati pogosteje kot po navadi (glejte poglavje 4.4).

Alkohol

Alkoholu se je treba izogibati, ker lahko poveča učinek vazodilatacijskih antihipertenzivov (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba, ki zahteva prilagoditev odmerkov

Induktorji CYP3A4

Previdnost je potrebna pri sočasnem predpisovanju lerkandipina z drugimi substrati CYP3A4, npr. s terfenadinom, astemizolom in antiaritmiki III. skupine, kakršni so amiodaron, kinidin, sotalol.

Midazolam

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

Metoprolol

Med sočasno uporabo lerkandipina in metoprolola (antagonista adrenergičnih receptorjev β , ki ga v glavnem odstranijo jetra) se biološka uporabnost metoprolola ni spremenila, biološka uporabnost lerkandipina pa se je zmanjšala za 50 %. Ta učinek je morda posledica zmanjšane pretoka krvi skozi jetra, ki ga povzročijo antagonisti adrenergičnih receptorjev β , in se zato lahko pojavi tudi pri drugih zdravilih iz te skupine. Lerkandipin je sicer mogoče varno uporabljati hkrati z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, vendar je lahko potrebna prilagoditev odmerka.

Digoksin

Sočasna uporaba 20 mg lerkandipina pri bolnikih, ki so kronično prejemali β -metildigoksin, ni pokazala znakov farmakokinetičnih interakcij. Vendar se je vrednost $C_{\max}$ digoksina v povprečju povečala za 33 %, AUC in ledvični očistek pa se nista pomembno spremenila. Bolnikom, ki sočasno dobivajo digoksin, je treba skrbno spremljati znake toksičnih učinkov digoksina.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Fluoksetin

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

Cimetidin

Sočasna uporaba lerkandipina in cimetidina v odmerku 800 mg na dan ne povzroči pomembnih sprememb koncentracije lerkandipina v plazmi. Pri večjih odmerkih cimetidina pa se biološka

uporabnost in hipotenzivni učinek lerkandipina lahko povečata, zato je v teh primerih potrebna previdnost.

Simvastatin

Med večkratno sočasno uporabo 20 mg lerkandipina in 40 mg simvastatina se AUC lerkandipina ni pomembno spremenila, AUC simvastatina pa se je povečala za 56 % in AUC njegovega aktivnega presnove, β -hidroksikisline, za 28 %. Ni verjetno, da so takšne spremembe klinično pomembne. Medsebojnega delovanja ni pričakovati, če je lerkandipin uporabljen zjutraj, simvastatin pa zvečer, kot je za takšno zdravilo indicirano.

Diuretiki in zaviralci ACE

Lerkandipin so varno uporabljali z diuretiki in zaviralci ACE.

Druga zdravila, ki vplivajo na krvni tlak

Kot velja za vse antihipertenzive, lahko pri uporabi lerkandipina z drugimi zdravili, ki vplivajo na krvni tlak, kot so antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa za zdravljenje urinarnih simptomov, triciklični antidepresivi, neuroleptiki, pride do povečanega hipotenzivnega učinka. Nasprotno, pa do zmanjšanja hipotenzivnega učinka. pride pri sočasni uporabi kortikosteroidov

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi lerkandipina pri nosečnicah. Neklinični podatki ne kažejo teratogenih učinkov na živalih (glejte poglavje 5.3). Toda druge dihidropiridinske spojine so se pri živalih izkazale za teratogene, zato se lerkandipina ne sme uporabljati med nosečnostjo; prav tako ga ne smejo dobivati ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano ali se lerkandipin/metaboliti izločajo v mleko. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Lerkandipin se med dojenjem ne sme uporabljati

Plodnost

Na voljo ni kliničnih podatkov za lerkandipin. Pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci receptorjev beta, so bile opisane reverzibilne biokemične spremembe v glavi semenčic, ki bi lahko poslabšale oploditev. V primerih, ko je bila ponovljena *in vitro* oploditev neuspešna in kjer ni mogoče najti druge razlage, je lahko morebiten povzročitelj antagonist kalcijevih kanalčkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Lecalpin ima majhen vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Kljub temu je potrebna previdnost, kajti pojavijo se lahko omotica, astenija, utrujenost in, redko, zaspanost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost lerkandipina v odmerku 10-20 mg enkrat na dan je bila preučevana v dvojno slepi, s placebo kontrolirani klinični študiji (s 1200 bolniki, ki so prejeli lerkandipin in 603 bolniki, ki so prejeli placebo) in v aktivno kontrolirani in nekontrolirani dolgotrajajoči študiji na skupno 3676 hipertenzivnih bolnikov, ki so prejeli lerkandipin.

Najbolj pogosti neželeni učinki, o katerih so poročali med kliničnimi preskušanj in v obdobju trženja so: periferni edem, glavobol, vročinski oblivi, tahikardija in palpitacije.

Preglednica neželenih učinkov

V spodnji preglednici so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali med kliničnimi preskušnji in za katere obstaja vsaj majhna verjetnost povezave z zdravljenjem z lerkandipinom.

Neželeni učinki so razvrščeni po klasifikaciji organskih sistemov MedDRA in po pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do

< 1/1000), 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.

MedDR organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost	
Bolezni živčevja	glavobol	omotica	somnolenca, sinkopa	
Srčne bolezni	tahikardija, palpitacije		angina pectoris	
Žilne bolezni	vročinski oblivi	hipotenzija		
Bolezni prebavil		dispepsija, navzea, bolečine v trebuhu	bruhanje, diareja	hipertrofija dlesni ¹ , motni peritonealni izpirek ¹
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				povečanje serumske transaminaze ¹
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, pruritus	urtikarija	angioedem ¹
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija		
Bolezni sečil		poliurija	polakisurija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	periferni edem	astenija, utrujenost	bolečina v prsih	

¹ neželeni učinki spontanah poročanj iz obdobja trženja

Opis izbranih neželenih učinkov

V placebo kontroliranih kliničnih študijah je bila incidenca perifernega edema 0,9 % pri uporabi lerkandipina 10-20 mg in 0,83 % pri uporabi placeba. Pojavili so se pri manj kot pri 2 % vse študijske populacije, z vključno dolgotrajajočimi kliničnimi študijami.

Lerkandipin nima neugodnega vpliva na koncentracijo krvnega sladkorja ali lipidov v serumu. 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. Možni so posamezni primeri miokardnega infarkta.

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

V obdobju trženja lerkandipina so bili opisani trije primeri prevelikega odmerjanja od odmerka 30-40 mg do 800 mg, vključno s poročilom o zaužitju s samomorilnim namenom.

Simptomi

Tako kot pri drugih dihidropiridinih preveliko odmerjanje povzroči čezmerno periferno vazodilatacijo z izrazito hipotenzijo in refleksno tahikardijo. Vendar se lahko pri zelo visokih odmerkih periferna selektivnost izgubi, kar povzroči bradikardijo in negativni inotropni učinek. Najpogostejši neželeni učinki povezani s prevelikim odmerkom so hipotenzija, omotica, glavobol in palpitacije.

Zdravljenje

V primeru hude hipotenzije lahko pomaga kardiovaskularna podpora z vključno pogostim nadzorom srčne in respiratorne funkcije, dvigom okončin in spremljanja volumna tekočine v obtoku ter in izločanja urina.

Glede na podaljšano farmakološko delovanje lerkandipina je treba kardiovaskularno stanje bolnikov spremljati vsaj 24 ur. Glede na to, da ima zdravilo visoko stopnjo vezave na beljakovine, dializa najpogosteje ni učinkovita. Bolnike, pri katerih se pričakuje zmerna do huda zastrupitev, je potrebno skrbno spremljati.

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 dihidropiridinske skupine. Zavira transmembranski vtok kalcija v srčne in gladke mišice. Mehanizem njegovega antihipertenzivnega delovanja je neposreden relaksacijski učinek na žilne gladke mišice, s čimer zmanjša celotni periferni upor.

Farmakodinamični učinki

Antihipertenzivno delovanje lerkandipina je kljub njegovemu kratkemu farmakokinetičnemu razpolovnemu času v plazmi podaljšano: zdravilo ima visok membranski particijski količnik, zaradi velike žilne selektivnosti pa ne deluje negativno inotropno.

Vazodilatacija zaradi lerkandipina 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 njegovega (S)-enantiomera.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinična učinkovitost in varnost lerkandipina v odmerkih 10 – 20 mg enkrat na dan je bila preučevana v dvojno slepi, s placebo kontrolirani klinični študiji (s 1200 bolniki, ki so prejeli lerkandipin in 603 bolniki, ki so prejeli placebo) in v aktivno kontrolirani in nekontrolirani dolgotrajajoči študiji na skupno 3676 hipertenzivnih bolnikov.

Večina kliničnih študij je bila narejenih na bolnikih z blago do zmerno esencialno hipertenzijo (z vključno starejšimi in diabetiki), ki so prejeli sam lerkandipin ali v kombinaciji z ACE inhibitorji, diuretiki ali beta-blokatorji.

Poleg kliničnih študij za potrditev terapevtskih indikacij je dodatna majhna, nekontrolirana, a randomizirana študija bolnikov s hudo hipertenzijo (povprečni diastolični krvni tlak $\pm$ standardni odklon: $114,5 \pm 3,7$ mmHg) pokazala normalizacijo krvnega tlaka 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 pri bolnikih z izolirano sistolično hipertenzijo je lerkanihidipin v primerjavi s placebom učinkovito znižal sistolični krvni tlak s povprečnih začetnih vrednosti $172,6 \pm 5,6$ mmHg na $140,2 \pm 8,7$ mmHg.

Pediatrična populacija

Na pediatrični populaciji ni bilo izvedenih kliničnih študij.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po zaužitju odmerka 10 ali 20 mg se lerkanihidipin popolnoma absorbira. Po odmerku 10 mg doseže največjo koncentracijo v plazmi $3,30 \text{ ng/ml} \pm 2,09$ (standardni odklon), po odmerku 20 mg pa $7,66 \text{ ng/ml} \pm 5,90$ (standardni odklon), in sicer približno 1,5–3 ure po uporabi.

Enantiomera lerkanihidipina imata podoben profil koncentracije v plazmi: oba imata enak čas do največje koncentracije v plazmi, največja koncentracija v plazmi in AUC sta v povprečju 1,2-krat večji pri (S)-enantiomeru, eliminacijska razpolovna časa obeh enantiomerov pa sta skoraj enaka. *In vivo* niso opazili medsebojne konverzije enantiomerov.

Zaradi velike presnove med prvim preходом je absolutna biološka uporabnost lerkanihidipina, uporabljenega peroralno na poln želodec, okrog 10 %; med uporabo na tešče pa se pri zdravih prostovoljcih zmanjša na 1/3.

Peroralna biološka uporabnost lerkanihidipina se 4-krat poveča, če je zaužit do 2 uri po zelo mastnem obroku. Zato je treba lerkanihidipin jemati pred obroki.

Porazdelitev

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

Stopnja vezave lerkanihidipina na beljakovine v serumu presega 98 %. Pri bolnikih s hudo motenim delovanjem ledvic ali jeter se delež prostega zdravila lahko poveča, ker je koncentracija beljakovin v plazmi pri njih manjša.

Biotransformacija

Lerkanihidipin se izdatno presnavlja s CYP3A4; prvotna spojina se ne pojavi v urinu ali blatu. Pretežno se spremeni v neaktivne presnovke in približno 50 % odmerka se izloči v urinu.

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

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

Izločanje

Izločanje poteka v glavnem s presnovo.

Izračunani povprečni terminalni eliminacijski razpolovni čas 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 lerkanihidipina v plazmi po peroralni uporabi ni neposredno sorazmerna odmerku (nelinearna kinetika). Razmerje med največjimi koncentracijami v plazmi po 10, 20 oz. 40 mg 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 biološka uporabnost povečuje s povečevanjem odmerka.

Starejši, insuficienca ledvic in jeter

Farmakokinetično obnašanje lerkaniidipina je pri starejših bolnikih in bolnikih z blago do zmerno motenim delovanjem ledvic ali blago do zmerno okvaro jeter podobno kot v 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 bo biološka uporabnost lerkaniidipina verjetno večja, kajti zdravilo se normalno presnovlja v jetrih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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 niso pokazale učinka na avtonomno živčevje, osrednje živčevje ali delovanje prebavil pri antihipertenzivnih odmerkih.

Pomembni učinki, opaženi v dolgotrajnih 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.

Lerkaniidipin ni bil genotoksičen in ni pokazal kancerogenega tveganja.

Zdravljenje z lerkaniidipinom 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 lerkaniidipina izzvali pred- in poimplantacijske izgube in upočasnen razvoj plodov.

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

Porazdelitev lerkaniidipina in/ali njegovih presnovkov pri brejih živalih in njihovo izločanje v mleku nista raziskana.

V študijah toksičnosti niso posebej ocenjevali presnovkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI**6.1 Seznam pomožnih snovi***Jedro tablete:*

magnezijev stearat
povidon (K-29/32)
natrijev karboksimetilškrob, vrsta A
laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza

*Filmska obloga:*Lecalpin 10 mg filmsko obložene tablete:

Makrogol 3350
polivinilalkohol, delno hidroliziran
smukec
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)

Lecalpin 20 mg filmsko obložene tablete:

Makrogol 3350
 polivinilalkohol, delno hidroliziran
 smukec
 titanov dioksid (E171)
 rumeni železov oksid (E172)
 rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omoti:

3 leta

Vsebnik za tablete:

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omot iz Al/PVC/PVDC: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Vsebniki iz HDPE: Shranjujte v originalni ovojnini. Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot s pretisno folijo (Al/PVC/PVDC).

Vsebnik za tablete (HDPE), zaprt z zataljeno zaporko iz LDPE.

Velikosti pakiranj:

Pretisni omoti (Al/PVC/PVDC):

Lecalpin 10 mg filmsko obložene tablete: 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98, 100 filmsko obloženih tablet

Lecalpin 20 mg filmsko obložene tablete: 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98, 100 filmsko obloženih tablet

Vsebniki za tablete:

Lecalpin 10 mg filmsko obložene tablete: 100 filmsko obloženih tablet

Lecalpin 20 mg filmsko obložene tablete: 100 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.
 Swensweg 5
 2031 GA Haarlem
 Nizozemska

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

H/10/00881/001-004, 014-015, 017-024, 034-035, 037-044

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. 05. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 30. 01. 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 08. 2023