

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Oridip 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Oridip 20 mg:

Jedna potahovaná tableta obsahuje lercanidipini hydrochloridum 20 mg, což odpovídá lercanidipinum 18,8 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Oridip 20 mg: růžové, kulaté, bikonvexní, potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně a hladké na straně druhé. Průměr tablety je 8,5 mm.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Oridip je indikován k léčbě dospělých s mírně až středně závažnou esenciální hypertenzí.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je perorálně 10 mg jednou denně, **nejméně 15 minut před jídlem**. Dávka může být v závislosti na individuální odpovědi pacienta zvýšena na 20 mg.

Síla 10 mg není k dispozici od společnosti Orion Corporation, ale může být dostupná u jiných držitelů rozhodnutí o registraci.

Úprava dávky musí být postupná, protože maximální antihypertenzní účinek může být někdy patrný až po 2 týdnech léčby.

U některých pacientů, kteří nejsou dostatečně kompenzováni jedním antihypertenzivem, může být výhodné přidání lercanidipinu ke stávající léčbě beta-blokátorem (atenolol), diuretikem (hydrochlorothiazid) nebo inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu (kaptopril nebo enalapril). Protože křivka závislosti účinku na dávce je při dávkách mezi 20 – 30 mg strmá a následuje plató, není pravděpodobné, že by se při vyšších dávkách účinnost přípravku zvyšovala; nežádoucí účinky by se však mohly zvýšit.

Starší pacienti:

I když farmakokinetické údaje a klinické zkušenosti ukazují, že u starších pacientů není třeba upravovat denní dávky, při zahajování léčby starších pacientů je nutné postupovat velmi opatrně.

Pediatrická populace:

Účinnost a bezpečnost přípravku Oridip u dětí do 18 let nebyla ověřena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Porucha funkce ledvin nebo jater:

Při zahajování léčby u pacientů s mírnou nebo středně závažnou dysfunkcí ledvin nebo jater je nutná zvýšená opatrnost. I když obvykle doporučené dávkovací schéma mohou tito pacienti dobře snášet, zvýšení dávky na 20 mg denně se musí provádět s opatrností. U pacientů s poruchou funkce jater může být antihypertenzní účinek zvýšený, proto je třeba zvážit úpravu dávkování.

Užívání lerkanidipinu je kontraindikováno u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nebo ledvin (glomerulární filtrace < 30 ml/min.), včetně pacientů podstupujících dialýzu (viz body 4.3 a 4.4).

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety musejí být zapity dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenicí vody).

Pokyny v zacházení a užívání přípravku:

- Přípravek je nejlépe užívat ráno, nejméně 15 minut před snídaní.
- Tento přípravek nesmí být užíván spolu s grapefruitovou šťávou (viz body 4.3. a 4.5).

4.3. Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na jiné dihydropyridiny či na kteroukoli pomocnou látku obsaženou v přípravku uvedenou v bodě 6.1
- obstrukce výtokové části levé komory
- neléčené městnavé srdeční selhání nebo nedávný infarkt myokardu (v období 1 měsíce)
- těžká porucha funkce jater
- nestabilní angina pectoris
- těžká porucha funkce jater (GFR < 30 ml/min), včetně pacientů podstupujících hemodialýzu
- současné podávání:
 - se silnými inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.5)
 - s cyklosporinem (viz bod 4.5)
 - s grapefruity nebo grapefruitovou šťávou (viz bod 4.5).

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Syndrom chorého sinu

Lercanidipin má být podáván s opatrností u pacientů se syndromem chorého sinu (bez kardiostimulátoru).

Dysfunkce levé komory

Ačkoliv kontrolované studie hemodynamiky nezjistily žádné poškození funkce komor, opatrně je třeba postupovat u pacientů s dysfunkcí levé komory.

Ischemická choroba srdeční

Předpokládá se, že některé krátkodobě působící dihydropyridiny by mohly zvyšovat kardiovaskulární riziko u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. I když lerkanidipin působí dlouhodobě, u těchto pacientů je třeba postupovat opatrně.

Některé dihydropyridiny mohou ve vzácných případech vyvolat bolest na hrudi nebo anginu pectoris. Velmi vzácně se u pacientů, kteří již mají anginu pectoris, mohou tyto příhody objevovat častěji,

mohou trvat déle nebo mohou být závažnější. V ojedinělých případech se může objevit infarkt myokardu (viz bod 4.8).

Použití při poruše funkce ledvin nebo jater

Zvláštní pozornost je třeba věnovat zahájení léčby u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin. I když obvyklá doporučená dávka 10 mg denně je snášena pacienty dobře, zvyšování na 20 mg denně vyžaduje opatrnost.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater může dojít k zesílení antihypertenzního účinku, a je proto třeba zvážit úpravu dávkování.

Používání lerkanidipinu je kontraindikováno u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebo poruchou funkce ledvin (GFR <30 mg/min), včetně pacientů podstupujících hemodialýzu (viz bod 4.2 a 4.3).

Peritoneální dialýza

Lerkanidipin je spojován s vývojem peritoneálního kalného výtoku u pacientů s peritoneální dialýzou. Zákal je způsoben zvýšenou koncentrací triglyceridů v peritoneálním výtoku. Zatímco mechanismus není znám, zákal má tendenci odeznít brzy po vysazení lerkanidipinu. Jedná se o důležitou asociaci, jak lze rozpoznat peritoneální kalný výtok, který může být mylně zaměňován za infekční peritonitidu s následnou zbytečnou hospitalizací a empirickým podáváním antibiotik.

Induktory CYP3A4

Induktory CYP3A4, jako např. antiepileptika (např. fenytoin, karbamazepin) a rifampicin, mohou snižovat hladiny lerkanidipinu v plazmě, účinnost lerkanidipinu může proto být v takových případech nižší, než se předpokládá (viz bod 4.5).

Alkohol

Alkohol může zesilovat působení antihypertenziv s vasodilatačním účinkem, proto je nutné se vyvarovat jeho konzumace (viz bod 4.5).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost lerkanidipinu nebyla u dětí prokázána.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikace souběžného použití

Inhibitory CYP3A4

O lerkanidipinu je známo, že se metabolizuje enzymatickým systémem CYP3A4, a proto při současném podávání inhibitorů CYP3A4 může docházet k interakci s metabolismem a eliminací lerkanidipinu.

Studie interakcí se silným inhibitorem CYP3A4 ketokonazolem prokázala značný vzestup hladin lerkanidipinu v plazmě (15násobné zvýšení AUC a osminásobné zvýšení C_{max} u eutomeru S-lerkanidipinu).

Je třeba se vyvarovat současného podávání lerkanidipinu s inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazolem, itraconazolem, ritonavirem, erythromycinem, troleandomycinem, klarithromycinem) (viz bod 4.3).

Cyklosporin

Po současném podání lerkanidipinu a cyklosporinu bylo pozorováno zvýšení hladin obou látek v plazmě. Studie provedená u mladých zdravých dobrovolníků ukázala, že když byl cyklosporin podán

za 3 hodiny po užití lerkandipinu, plazmatické hladiny lerkandipinu se nezměnily, avšak AUC cyklosporinu se zvýšila o 27 %. Současné podání lerkandipinu a cyklosporinu však způsobilo trojnásobné zvýšení plazmatických hladin lerkandipinu a zvýšení AUC cyklosporinu o 21 %.

Cyklosporin a lerkandipin nesmí být podávány současně (viz bod 4.3.).

Grapefruit nebo grapefruitová šťáva

Lerkandipin je podobně jako ostatní dihydropyridiny citlivý na inhibici metabolismu grapefruitem a grapefruitovou šťávou; důsledkem této inhibice je zvýšení jeho systémové dostupnosti a vyšší hypotenzní účinek. Lerkandipin nesmí být užíván současně s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou (viz bod 4.3).

Nedoporučuje se souběžné podávání s

Induktory CYP3A4

Současné podávání lerkandipinu s léky indukujícími CYP3A4 jako jsou antikonvulziva (např. fenytoin, karbamazepin) a rifampicin je třeba provádět opatrně, protože by mohlo dojít k snížení antihypertenzního účinku. Monitorování hodnot krevního tlaku má být prováděno častěji než obvykle (viz bod 4.4).

Alkohol

Konzumaci alkoholu je třeba se vyhýbat, protože alkohol může zesílit účinek antihypertenziv působících vazodilataci (viz bod 4.4).

Bezpečnostní opatření včetně úpravy dávky

Substráty CYP3A4

Opatrně je třeba postupovat také při podávání lerkandipinu současně s dalšími substráty CYP3A4, například terfenadinem, astemizolem, antiarytmiky III. třídy jako je amiodaron, chinidinem, sotalolem.

Midazolam

Při současném podání lerkandipinu v dávce 20 mg a midazolamu p.o. starším dobrovolníkům bylo zjištěno zvětšení vstřebávání lerkandipinu (přibližně o 40 %), zatímco rychlost vstřebávání byla naopak snížena (t_{max} byl prodloužen z 1,75 na 3 hodiny). Koncentrace midazolamu nebyla ovlivněna.

Metoprolol

Při současném podávání lerkandipinu s metoprololem, což je beta-blokátor vylučovaný zejména játry, nedošlo ke změně biologické dostupnosti metoprololu, zatímco biologická dostupnost lerkandipinu se snížila o 50 %. Tento efekt může být vyvolán snížením průtoku krve játry způsobeným beta-blokátory a může se vyskytnout i u ostatních léků této skupiny. Lerkandipin může být tedy bezpečně podáván s beta-blokátory, avšak v některých případech může být nutná úprava dávky.

Digoxin

Při podávání lerkandipinu v dávce 20 mg pacientům léčeným současně dlouhodobě β -methyldigoxinem nebyly prokázány žádné známky farmakokinetické interakce. Avšak došlo k průměrnému zvýšení C_{max} digoxinu o 33 %, zatímco AUC a renální clearance se významně nezměnily. Pacienti léčení současně digoxinem mají být pečlivě klinicky monitorováni s ohledem na známky digoxinové toxicity.

Současné užívání s jinými léky

Fluoxetin

Studie interakcí s fluoxetinem (inhibitor CYP2D6 a CYP3A4) provedená u dobrovolníků ve věku 65 ± 7 let (průměr $\pm$ SD) neprokázala klinicky významné změny ve farmakokinetice lerkandipinu.

Cimetidin

Současné podávání cimetidinu v dávce 800 mg denně nezpůsobuje významné změny plazmatických hladin lerkandipinu. Při podávání vyšších dávek je však nutná opatrnost, protože biologická dostupnost i hypotenzní účinek lerkandipinu mohou být zvýšeny.

Simvastatin

Při opakovaném současném podávání 20 mg lerkandipinu a 40 mg simvastatinu se AUC lerkandipinu významně nezměnila, avšak AUC simvastatinu se zvýšila o 56 % a AUC jeho aktivního metabolitu, beta-hydroxykyseliny, se zvýšila o 28 %. Není pravděpodobné, že by tyto změny měly klinický význam. Interakce se nepředpokládají, pokud je lerkandipin podáván ráno a simvastatin večer tak, jak je to u tohoto léčivého přípravku obvyklé.

Diuretika a ACE inhibitory

Lerkandipin lze bezpečně podávat spolu s diuretiky a inhibitory ACE.

Jiné léky ovlivňují krevní tlak

Stejně jako u všech antihypertenzivních léků, lze pozorovat zvýšené hypotenzní účinky při podávání lerkandipinu s jinými léky ovlivňujícími krevní tlak, jako jsou alfablokátory pro léčbu močových příznaků, tricyklická antidepresiva, neuroleptika. Na druhou stranu, při souběžném podávání s kortikosteroidy může být pozorováno snížení hypotenzního účinku.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje používání lerkandipinu u těhotných žen. Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní působení (viz bod 5.3), ale ukázalo se, že některé jiné látky ze skupiny dihydropyridinů působí u zvířat teratogenně. Lerkandipin se nedoporučuje podávat v těhotenství nebo ženám v reprodukčním věku, pokud tyto ženy nepoužívají účinnou antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda se lerkandipin / metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Nebezpečí pro novorozence / kojence nelze vyloučit. Lerkandipin nemá být během kojení používán.

Fertilita

Nejsou známa žádná klinická data při léčbě lerkandipinem. Reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermií, které mohou poškodit plodnost, byly hlášeny u některých pacientů léčených blokátory kanálů. V případech, kdy je opakované oplodnění *in vitro* neúspěšné a kde nelze nalézt jiné vysvětlení, má být zvážena možnost blokátorů kalciových kanálů jako příčina.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Lerkandipin má minoritní vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Opatrnosti je však třeba, a to vzhledem k možnému výskytu malátnosti, astenie a únavy a ve vzácných případech také somnolence.

4.8. Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost lerkandipinu v dávce 10-20 mg jednou denně byla hodnocena ve dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích (u 1200 pacientů užívajících lerkandipin a 603 pacientů léčených placebem) a v kontrolovaných a nekontrolovaných dlouhodobých klinických studiích na celkem 3676 hypertenzních pacientech léčených lerkandipinem.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích a po uvedení na trh jsou: periferní edém, bolest hlavy, zrudnutí, tachykardie a palpitace.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V níže uvedené tabulce jsou nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích a po celém světě po uvedení přípravku na trh, pro které existuje přiměřený kauzální vztah, uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence dle MedDRA: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvencí jsou pozorované nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať	Somnolence Synkopa	
Srdeční poruchy	Tachykardie Palpitace		Angina pectoris	
Cévní poruchy	Zrudnutí	Hypotenze		
Gastrointestinální poruchy		Dyspepsie Nauzea Bolesti horní části břicha	Zvracení Průjem	Gingivální hypertrofie ¹ Peritoneální kalný výtok ¹
Hepatobiliární poruchy				Zvýšení hodnoty sérové transaminázy ¹
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka Pruritus	Kopřivka	Angioedém ¹
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie		
Poruchy ledvin a močových cest		Polyurie	Polakisurie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Periferní edém	Astenie Únava	Bolest na hrudi	

¹ nežádoucí účinky ze spontánního hlášení po celém světě po uvedení přípravku na trh

Popis vybraných nežádoucích účinků

V placebem kontrolovaných klinických studiích byla incidence periferního edému 0,9 % s lerkanidipinem 10-20 mg a 0,83 % s placebem. Tato frekvence dosáhla 2 % celkové studované populace včetně dlouhodobých klinických studií.

Lerkanidipin zřejmě neovlivňuje negativně hladinu glukózy v krvi či lipidů v séru. Některé dihydropyridiny mohou zřídka vést k prekordiální bolesti nebo angíně pectoris. Velmi vzácně mohou pacienti s preexistující anginou pectoris zaznamenat zvýšenou frekvenci, trvání nebo závažnost těchto onemocnění. Mohou být pozorovány izolované případy infarktu myokardu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

V rámci postmarketingového sledování lerkanidipinu byly hlášeny některé případy předávkování v rozmezí 30–40 mg až 800 mg včetně hlášení pokusu spáchat sebevraždu.

Příznaky

Stejně jako u jiných dihydropyridinů má předávkování lerkanidipinem nadměrnou periferní vazodilataci s výraznou hypotenzí a reflexní tachykardií. Při velmi vysokých dávkách však může dojít ke ztrátě periferní selektivity, což způsobuje bradykardii a negativní inotropní účinek. Nejčastější nežádoucí účinky spojené s případy předávkování byly hypotenze, závratě, bolest hlavy a palpitace.

Léčba

Klinicky významná hypotenze vyžaduje aktivní kardiiovaskulární podporu včetně častého sledování srdečních a respiračních funkcí, zvednutí končetin a pozornost věnovanou objemu cirkulující tekutiny a odtoku moči. Vzhledem k prodlouženému farmakologickému účinku lerkanidipinu je nezbytné, aby byl kardiiovaskulární stav pacienta sledován nejméně po dobu 24 hodin. Vzhledem k tomu, že produkt má vysokou vazebnou kapacitu na bílkovinu, není pravděpodobně účinná dialýza. Pacienti, u kterých se předpokládá středně těžká až těžká intoxikace, mají být pozorně sledováni.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Blokátory kalciových kanálů, dihydropyridinové deriváty

ATC kód: C08CA13

Mechanismus účinku

Lerkanidipin je kalciový blokátor ze skupiny dihydropyridinů, který inhibuje transmembránový přísun kalcia do srdečního svalu a buněk hladkých svalů. Mechanismus jeho antihypertenzního účinku je dán přímým relaxačním účinkem na hladkou svalovinu cév a tedy i snížením celkové periferní rezistence.

Farmakodynamické účinky

Lerkanidipin má přes svůj krátký plazmatický poločas protrahovaný antihypertenzní účinek, což je dáno jeho vysokým membránovým dělicím koeficientem. Vzhledem k vysoké vaskulární selektivitě nemá lerkanidipin negativně inotropní účinky.

Protože vasodilatace navozená lerkanidipinem má pozvolný nástup, byla u pacientů s hypertenzí jen vzácně pozorována akutní hypotenze s reflexní tachykardií.

Antihypertenzní účinek lerkandipinu (který je racemát) je podobně jako u ostatních asymetrických 1,4-dihydropyridinů podmíněn hlavně jeho (S)-enantiomerem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost a bezpečnost lerkandipinu v dávce 10-20 mg jednou denně byla hodnocena ve dvojité zaslepených placebem kontrolovaných klinických studiích (u 1200 pacientů užívajících lerkandipin a 603 pacientů, kteří dostávali placebo) a u kontrolovaných a nekontrolovaných dlouhodobých klinických studiích na celkem 3676 hypertenzních pacientech.

Většina klinických studií byla provedena u pacientů s mírnou až středně závažnou esenciální hypertenzí (včetně starších a diabetických pacientů), kteří dostávali samotný lerkandipin nebo v kombinaci s ACE inhibitory, diuretiky nebo beta-blokátory.

Kromě klinických studií prováděných za účelem průkazu terapeutických indikací, prokázala další malá nekontrolovaná, avšak randomizovaná, studie u pacientů s těžkou hypertenzí (průměrný diastolický krevní tlak $\pm$ SD $114,5 \pm 3,7$ mm Hg), že krevní tlak se normalizoval u 40 % z 25 pacientů léčených 20 mg lerkandipinu denně a u 56 % z 25 pacientů léčených dávkou 10 mg 2x denně. Ve dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii u pacientů s izolovanou systolickou hypertenzí byl lerkandipin účinný při snížení systolického krevního tlaku z průměrné původní hodnoty $172,6 \pm 5,6$ mm Hg na $140,2 \pm 8,7$ mm Hg.

V pediatrické populaci nebyla provedena žádná klinická studie.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Lerkandipin se po perorálním podání 10 – 20 mg zcela absorbuje a maximálních hladin v plazmě $3,30 \pm 2,09$ ng/ml po 10 mg, resp. $7,66 \pm 5,90$ ng/ml po 20 mg je dosaženo přibližně za 1,5 – 3 hodiny po podání.

Oba enantiomery lerkandipinu mají podobný profil plazmatických hladin: doba potřebná k dosažení vrcholové plazmatické koncentrace je u obou stejná, vrcholová plazmatická koncentrace a AUC jsou přibližně 1,2krát vyšší u (S)-enantiomeru; eliminační poločasy obou enantiomerů jsou v zásadě stejné. Mezi jednotlivými enantiomery nebyla „*in vivo*“ pozorována žádná konverze.

Vzhledem k vysokému metabolismu prvního průtoku je absolutní biologická dostupnost lerkandipinu po perorálním podání pacientům po jídle přibližně 10 %, pokud je však přípravek podán zdravým dobrovolníkům nalačno, biologická dostupnost je snížena na 1/3.

Dostupnost lerkandipinu po perorálním podání vzroste 4x, pokud je podán do 2 hodin po velmi tučném jídle. Lerkandipin se má proto užívat před jídlem.

Distribuce

Distribuce z plazmy do tkání a orgánů je rychlá a extenzivní.

Stupeň vazby lerkandipinu na plazmatické bílkoviny převyšuje 98 %. Protože u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo jater jsou hladiny plazmatických bílkovin sníženy, může dojít ke zvýšení volné frakce léčiva.

Biotransformace

Lerkandipin je silně metabolizován systémem CYP3A4; mateřská látka se nenachází v moči, ani ve stolici. Lerkandipin se převážně přeměňuje na neúčinné metabolity a asi 50 % dávky je vyloučeno močí.

„*In vitro*“ experimenty s lidskými jaterními mikrozómy prokázaly, že lerkandipin vykazuje určitý stupeň inhibice CYP3A4 a CYP2D6 v koncentracích 160x, resp. 40x vyšších, než jaké jsou maximální plazmatické koncentrace dosažené po podání 20 mg.

Studie interakcí u lidí dále prokázaly, že lerkandipin neměnil plazmatické koncentrace midazolamu, který je typickým substrátem CYP3A4 a metoprololu, což je typický substrát CYP2D6. Inhibice biotransformace léků metabolizovaných CYP3A4 a CYP2D6 lerkandipinem podávaným v terapeutických dávkách se tedy nepředpokládá.

Eliminace

K eliminaci dochází hlavně biotransformací.

Průměrný terminální eliminační poločas je 8 – 10 hodin, terapeutická aktivita přetrvává 24 hodin, a to z důvodu vysoké vazby přípravku na lipidovou membránu. Po opakovaném podání lerkandipinu nebyla pozorována jeho akumulace.

Linearita/nelinearita

Perorální podání přípravku lerkandipinu vede k plazmatickým hladinám lerkandipinu, které nejsou přímo úměrné dávce (nelineární kinetika). Po podání 10, 20 nebo 40 mg byly pozorované maximální hladiny v poměru 1:3:8 a plochy pod křivkou plazmatické koncentrace v poměru 1:4:18, což ukazuje na progresivní saturaci metabolismu prvního průchodu. Dostupnost látky proto stoupá se zvyšujícím se dávkováním.

Doplňující informace pro zvláštní populace

U starších pacientů a u pacientů s mírnou až středně těžkou dysfunkcí ledvin nebo mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater bylo prokázáno, že farmakokinetické chování lerkandipinu se podobá chování látky u běžné populace pacientů. U pacientů s těžkou dysfunkcí ledvin nebo dialyzovaných pacientů byly prokázány vyšší hladiny (asi o 70 %) léčiva. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater se systémová biologická dostupnost lerkandipinu pravděpodobně zvyšuje, protože léčivo se za běžných podmínek extenzivně metabolizuje v játrech.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka

Farmakologické studie bezpečnosti neprokázaly u zvířat účinky lerkandipinu na autonomní nervový systém, centrální nervový systém nebo na gastrointestinální trakt při dávkách majících antihypertenzní účinek.

Významné účinky, které byly pozorovány v dlouhodobých studiích u potkanů a psů, souvisely (přímo či nepřímo) se známými účinky vysokých dávek blokátorů kalciových kanálů, zejména pak odrážely zvýšenou farmakodynamickou aktivitu.

Lerkandipin nebyl genotoxický a nebylo u něj prokázáno riziko kancerogenity.

Fertilita a reprodukční schopnosti potkanů nebyly léčbou lerkandipinem ovlivněny.

U potkanů a králíků nebyl prokázán teratogenní efekt, nicméně u potkanů lerkandipin při vysokých dávkách indukoval předimplantační a postimplantační ztráty a opoždění vývoje plodu.

Vysoké dávky lerkandipin hydrochloridu (12 mg/kg/den) podávané při porodu způsobily dystokii.

Distribuce lerkandipinu a/nebo jeho metabolitů u březích samic a jejich vylučování do mateřského mléka nebylo studováno.

Ve studiích toxicity nebyly metabolity lerkandipinu sledovány odděleně.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Jádro

Mikrokrystalická celulóza
Kukuřičný škrob
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Povidon
Natrium-stearyl-fumarát

Potah

Hypromelosa
Makrogoly
Červený oxid železitý (E 172)
Oxid titaničitý (E 171)

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5. Druh obalu a obsah balení

PVC-Al blistry nebo PVC/PVDC-Al blistry v krabičce

Velikost balení: 7, 14, 28, 35, 42, 50, 56, 98, 100, 280 (10 x 28) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

83/119/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. 2. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 7. 8. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 9. 2020