

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lercanidipine Medreg 10 mg potahované tablety
Lercanidipine Medreg 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Lercanidipine Medreg 10 mg potahované tablety:

Jedna potahovaná tableta obsahuje lercanidipini hydrochloridum 10 mg (což odpovídá lercanidipinum 9,4 mg).

Lercanidipine Medreg 20 mg potahované tablety:

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.

Lercanidipine Medreg 10 mg potahované tablety:

Žluté, bikonvexní potahované tablety kulatého tvaru (přibližně $6,5 \pm 0,2$ mm v průměru) s půlicí rýhou na jedné straně a hladké na druhé straně.

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

Lercanidipine Medreg 20 mg potahované tablety:

Růžové, bikonvexní potahované tablety kulatého tvaru (přibližně $8,5 \pm 0,2$ mm v průměru) s půlicí rýhou na jedné straně a hladké na druhé straně.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Lercanidipine Medreg je indikován k léčbě dospělých s mírně až středně těžkou esenciální hypertenzí.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučené dávkování je 10 mg perorálně jednou denně, nejméně 15 minut před jídlem; v závislosti na individuální odpovědi pacienta může být tato dávka zvýšena na 20 mg.

Titrace dávky má být postupná, jelikož maximální antihypertenzní účinek se může projevit až po přibližně 2 týdnech.

Pro některé pacienty, jejichž hypertenze není při léčbě jedním antihypertenzivem dostatečně kontrolována, může být přínosem přidání přípravku Lercanidipine Medreg k léčbě blokátorem beta-

adrenoreceptorů (atenololem), diuretikem (hydrochlorothiazidem) nebo ACE inhibitorem (kaptoprilem nebo enalaprilem).

Vzhledem k tomu, že křivka závislosti odpovědi na dávce je strmě stoupající s plató při dávkách mezi 20-30 mg, je nepravděpodobné, že by se účinnost zvýšila při vyšších dávkách; zatímco výskyt nežádoucích účinků by se mohl zvýšit.

Starší pacienti

Ačkoli farmakokinetická data a klinické zkušenosti naznačují, že u starších pacientů není potřeba žádná úprava denní dávky, při zahajování léčby u starších pacientů je třeba zvláštní opatrnosti.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Lercanidipine Medreg u dětí ve věku do 18 let dosud nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádná data.

Porucha funkce ledvin nebo jater

Zvláštní opatrnosti je třeba na začátku léčby u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater. Ačkoli obvykle doporučené dávkovací schéma může být u těchto podskupin pacientů tolerováno, ke zvýšení dávky na 20 mg denně musí být přistoupeno s opatrností. U pacientů s poruchou funkce jater může být antihypertenzní účinek zesílen a v důsledku toho má být zvážena úprava dávkování.

Lercanidipine Medreg je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebo u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min), včetně pacientů podstupujících dialýzu (viz bod 4.3 a 4.4).

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety mají být přednostně podávány ráno, alespoň 15 minut před snídaní.

Tento přípravek nemá být podáván společně s grapefruitovou šťávou (viz body 4.3 a 4.5).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Obstrukce výtokového traktu levé komory.
- Neléčené městnavé srdeční selhání.
- Nestabilní angina pectoris nebo nedávný (do 1 měsíce) infarkt myokardu.
- Těžká porucha funkce jater.
- Těžká porucha funkce ledvin (GFR < 30 ml/min), včetně pacientů podstupujících dialýzu.
- Souběžné podávání s:
 - silnými inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.5),
 - cyklosporinem (viz bod 4.5),
 - grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sick sinus syndrom

Lercanidipin má být podáván s opatrností u pacientů se sick sinus syndromem (bez kardiostimulátoru).

Dysfunkce levé komory

Ačkoli kontrolované studie hemodynamiky neodhalily žádné poškození ventrikulární funkce, u pacientů s dysfunkcí levé komory je též zapotřebí opatrnosti.

Ischemická choroba srdeční

Bylo navrženo, že některé krátkodobě působící dihydropyridiny mohou být spojeny se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Ačkoliv lerkandipin působí dlouhodobě, je u těchto pacientů zapotřebí opatrnosti.

Některé dihydropyridiny mohou vzácně vést k prekordiální bolesti nebo angině pectoris. Velmi vzácně se mohou u pacientů s preexistující anginou pectoris vyskytovat tyto příhody se zvýšenou frekvencí, delším trváním nebo mohou být závažnější.

V ojedinělých případech může být pozorován infarkt myokardu (viz bod 4.8).

Poruchy funkce jater nebo ledvin

Zvláštní pozornost je třeba věnovat při zahájení léčby u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin. Přestože obvyklá doporučená dávka 10 mg denně může být u těchto pacientů tolerována, ke zvýšení dávky na 20 mg denně se musí přistupovat s opatrností.

U pacientů s poruchou funkce jater může být antihypertenzní účinek zesílen a v důsledku toho má být zvážena úprava dávkování.

Lerkandipin je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebo ledvin (GFR < 30 ml/min), včetně pacientů podstupujících hemodialýzu (viz body 4.2 a 4.3).

Peritoneální dialýza

Lerkandipin byl spojován s vývojem peritoneálního kalného výtoku u pacientů na peritoneální dialýze. Zákal vzniká kvůli zvýšené koncentraci triglyceridů v peritoneálním výtoku. Zatímco mechanismus není znám, zákal většinou odezní brzy po vysazení lerkandipinu. Jedná se o důležitou asociaci, jak rozpoznat peritoneální kalný výtok, protože ten může být zaměňován za infekční peritonitidu s následnou zbytečnou hospitalizací a empirickým podáváním antibiotik.

Induktory CYP3A4

Induktory CYP3A4 jako jsou antikonvulsiva (např. fenytoin, karbamazepin) a rifampicin, mohou snižovat plasmatickou hladinu lerkandipinu, a proto může být účinnost lerkandipinu nižší, než se předpokládá (viz bod 4.5).

Alkohol

Alkoholu je potřeba se vyvarovat, jelikož může zesílit účinek antihypertenzních léčiv s vasodilatačním působením (viz bod 4.5).

Sodík

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné použití je kontraindikováno u:

Inhibitory CYP3A4

Je známo, že lerkandipin je metabolizován enzymem CYP3A4, a proto současně podávané inhibitory CYP3A4 mohou interagovat s metabolismem a eliminací lerkandipinu. Ve studii interakce se silným inhibitorem CYP3A4, ketokonazolem, bylo prokázáno značné zvýšení plasmatické hladiny lerkandipinu (15násobné zvýšení AUC a 8násobné zvýšení C_{max} eutomeru S-lerkandipinu).

Současnému předepisování lerkandipinu s inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazolem, itrakonazolem, ritonavirem, erythromycinem, troleandomycinem, klarithromycinem) je třeba se vyhnout (viz bod 4.3).

Cyklosporin

Zvýšené plasmatické hladiny lerkandipinu i cyklosporinu byly pozorovány při souběžném podání obou léčiv. Studie provedená na mladých zdravých dobrovolnících prokázala, že při podání cyklosporinu 3 hodiny po užití lerkandipinu se plasmatická hladina lerkandipinu nezměnila, zatímco AUC cyklosporinu se zvýšila o 27 %. Souběžné podání lerkandipinu s cyklosporinem však vedlo k 3násobnému zvýšení plasmatické hladiny lerkandipinu a 21% zvýšení AUC cyklosporinu.

Cyklosporin a lerkandipin nemají být podávány společně (viz bod 4.3).

Grapefruit nebo grapefruitová šťáva

Podobně jako ostatní dihydropyridiny, je i lerkandipin citlivý na inhibici metabolismu grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou, s následným zvýšením jeho systémové dostupnosti a zvýšením hypotenzního účinku.

Lerkandipin nemá být užíván s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou (viz bod 4.3).

Nedoporučuje se souběžné podávání s:

Induktory CYP3A4

Současné podávání lerkandipinu s induktory CYP3A4 jako jsou antikonvulziva (např. fenytoin, fenobarbital, karbamazepin) a rifampicin je třeba provádět opatrně, jelikož antihypertenzní účinek může být snížen a častěji než obvykle má být prováděno monitorování hodnot krevního tlaku (viz bod 4.4).

Alkohol

Alkoholu je potřeba se vyvarovat, jelikož může zesílit účinek antihypertenzních léčiv s vasodilatačním působením (viz bod 4.4).

Bezpečnostní opatření včetně úpravy dávkování:

Substráty CYP3A4

Opatrnosti je zapotřebí při současném předepsání lerkandipinu s jinými substráty CYP3A4, jako je terfenadin, astemizol, antiarytmika III. třídy jako amiodaron, chinidin, sotalol.

Midazolam

Při současném podání lerkandipinu v dávce 20 mg a midazolamu p.o. starším dobrovolníkům se absorpce lerkandipinu zvýšila (přibližně o 40 %) a rychlost absorpce se snížila (t_{max} byl prodloužen z 1,75 na 3 hodiny). Koncentrace midazolamu se nezměnily.

Metoprolol

Při současném podání lerkandipinu s metoprololem, β -blokátorem eliminovaným zejména v játrech, se biologická dostupnost metoprololu nezměnila, zatímco biologická dostupnost lerkandipinu se snížila o 50 %. Tento účinek může být dán snížením průtoku krve játry způsobeným β -blokátory, a mohl by se proto vyskytovat i u ostatních léčiv této skupiny.

V důsledku toho může být lerkandipin bezpečně podáván s léčivy blokujícími β -adrenoreceptory, ale může být nutná úprava dávkování.

Digoxin

Současné podávání 20 mg lerkandipinu u pacientů dlouhodobě léčených β -methyl digoxinem neprokázalo žádné známky farmakokinetické interakce. Bylo však pozorováno průměrné 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 interakce s fluoxetinem (inhibitor CYP2D6 a CYP3A4) provedená u dobrovolníků ve věku 65 ± 7 let (průměr \pm směrodatná odchylka) neprokázala žádné klinicky významné změny farmakokinetiky lerkandipinu.

Cimetidin

Souběžné podávání cimetidinu v dávce 800 mg denně nezpůsobuje významné změny plasmatické hladiny lerkandipinu, ale při vyšších dávkách je zapotřebí opatrnost, jelikož biologická dostupnost a hypotenzní efekt lerkandipinu mohou být zvýšeny.

Simvastatin

Opakované podání 20 mg lerkanidipinu se 40 mg simvastatinu nevedlo k významné změně AUC lerkanidipinu, zatímco AUC simvastatinu se zvýšila o 56 % a AUC jeho účinného metabolitu β -hydroxykyseliny o 28 %. Je nepravděpodobné, že by tyto změny byly klinicky významné. Při podání lerkanidipinu ráno a simvastatinu večer, jak je u těchto léčiv indikováno, se žádné interakce neočekávají.

Diuretika a ACE inhibitory

Lerkanidipin byl bezpečně podáván s diuretiky a ACE inhibitory.

Jiné léky ovlivňující krevní tlak

Podobně jako u všech antihypertenzních léčiv může být pozorován zvýšený hypotenzní účinek při podání lerkanidipinu s jinými léčivými 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

Údaje o podávání lerkanidipinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinky (viz bod 5.3), ty však byly pozorovány u ostatních dihydropyridinových sloučenin. Podávání lerkanidipinu se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se lerkanidipin/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence /děti nelze vyloučit. Lerkanidipin se během kojení nemá podávat.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádná klinická data o lerkanidipinu. U některých pacientů léčených blokátory kanálů byly hlášeny reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermií, které mohou poškodit plodnost. V případech, kdy je opakované *in vitro* oplodnění 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

Lerkanidipin má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Opatrnost je však zapotřebí, kvůli možnému výskytu závratí, astenie, únavy a vzácně somnolence.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost lerkanidipinu v dávce 10-20 mg jednou denně byla hodnocena v dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích (u 1200 pacientů užívajících lerkanidipin a 603 pacientů užívajících placebo) a v kontrolovaných a nekontrolovaných dlouhodobých klinických studiích na celkem 3676 hypertenzních pacientech užívajících lerkanidipin.

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 rozumný 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 ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvencí jsou pozorované nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů dle MedDRA	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 Bolest horní části břicha	Zvracení Průjem	Gingivální hypertrofie ¹ Peritoneální kalný výtok ¹
Poruchy jater a žlučových cest				Zvýšení hodnoty sérové transaminázy ¹
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka Pruritus	Kopřivka	Angioedém ¹
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		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.

Nezdá se, že by lerkanidipin nepříznivě ovlivňoval hladiny cukru v krvi nebo lipidů v séru.

Některé dihydropyridiny mohou vzácně vést k prekordální bolesti nebo angině pectoris. Velmi vzácně se mohou u pacientů s preexistující anginou pectoris vyskytovat tyto příhody se zvýšenou frekvencí, delším trváním nebo mohou být závažnější.

V ojedinělých případech může být pozorován infarkt 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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Po uvedení lerkanidipinu na trh byly hlášeny některé případy předávkování v rozmezí 30–40 mg až 800 mg, včetně hlášení pokusu o sebevraždu.

Příznaky

Podobně jako u jiných dihydropyridinů, předávkování lerkanidipinem vede k nadměrné periferní vasodilataci s výraznou hypotenzí a reflexní tachykardií. Při velmi vysokých dávkách však může dojít ke ztrátě periferní selektivity, což způsobuje bradykardii a negativně inotropní účinek. Nejčastější nežádoucí účinky spojené s případy předávkování byly hypotenze, závrať, bolest hlavy a palpitace.

Léčba

Klinicky významná hypotenze vyžaduje aktivní kardiovaskulární 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 kardiovaskulární stav pacienta monitorován nejméně po dobu 24 hodin. Jelikož produkt má vysokou vazebnou kapacitu na bílkovinu, dialýza pravděpodobně není účinná. Pacienti, u kterých se předpokládá středně těžká až těžká intoxikace, mají být pozorně sledováni.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Selektivní blokátory kalciových kanálů s převážně vaskulárními účinky, deriváty dihydropyridinu
ATC kód: C08CA13

Mechanismus účinku

Lerkanidipin je kalciový antagonist z skupiny dihydropyridinů a inhibuje transmembránový influx kalcia do srdeční a hladké svaloviny. Mechanismus jeho antihypertenzního účinku je dán přímým relaxačním účinkem na hladkou svalovinu cév, což vede ke snížení celkové periferní rezistence.

Farmakodynamické účinky

Navzdory svému krátkému farmakokinetickému plasmatickému poločasů má lerkanidipin prodlouženou antihypertenzní aktivitu, díky svému vysokému membránovému rozdělovacímu koeficientu, a nemá negativně inotropní účinky, díky své vysoké vaskulární selektivitě.

Jelikož vazodilatace navozená lerkanidipinem nastupuje postupně, byla akutní hypotenze s reflexní tachykardií pozorována u pacientů s hypertenzí vzácně.

Podobně jako u jiných asymetrických 1,4-dihydropyridinů je antihypertenzní účinek lerkanidipinu dán především jeho (S)-enantiomerem.

Klinická účinnost a bezpečnost

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

Většina klinických studií byla provedena na pacientech s mírnou až středně těžkou esenciální hypertenzí (včetně starších a diabetických pacientů), kteří dostávali samotný lerkanidipin nebo v kombinaci s ACE-Is, diuretiky nebo beta-blokátory.

Kromě klinických studií provedených k průkazu terapeutických indikací byla provedena ještě další malá, nekontrolovaná, avšak randomizovaná studie na pacientech s vážnou hypertenzí (průměr \pm směrodatná odchylka diastolického krevního tlaku 114,5 + 3,7 mmHg), která prokázala normalizaci krevního tlaku u 40 % z 25 pacientů léčených 20 mg lerkanidipinu v jedné denní dávce a u 56 % z 25 pacientů léčených 10 mg lerkanidipinu ve dvou denních dávkách. Ve dvojité zaslepené, randomizované studii kontrolované placebem, provedené u pacientů s izolovanou systolickou hypertenzí byl lerkanidipin účinný ve snížení systolického krevního tlaku z průměrné výchozí hodnoty 172,6 \pm 5,6 mmHg na 140,2 \pm 8,7 mmHg.

V pediatrické populaci nebyla provedena žádná klinická studie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Lerkanidipin se po perorálním podání v dávce 10-20 mg úplně vstřebává a maximální plasmatické hladiny, $3,30 \text{ ng/ml} \pm 2,09$ směrodatná odchylka., respektive $7,66 \text{ ng/ml} \pm 5,90$ směrodatná odchylka., je dosaženo přibližně za 1,5-3 hodiny po podání.

Oba enantiomery lerkanidipinu mají podobný profil plasmatické koncentrace: doba do dosažení maximální plasmatické koncentrace je stejná, maximální plasmatická koncentrace a AUC jsou u (S) enantiomeru v průměru 1,2krát vyšší, a eliminační poločasy obou enantiomerů jsou v zásadě stejné. Vzájemná konverze obou enantiomerů „*in vivo*“ nebyla pozorována.

Díky svému vysokému metabolismu při prvním průchodu játry je absolutní biologická dostupnost lerkanidipinu podaného perorálně po jídle přibližně 10 %, ale při podání zdravým dobrovolníkům nalačno se snižuje na 1/3.

Dostupnost lerkanidipinu po perorálním podání se 4násobně zvyšuje při jeho užití do 2 hodin po velmi tučném jídle. Proto se má lerkanidipin užívat před jídlem.

Distribuce

Distribuce z plasmy do tkání a orgánů je rychlá a značná.

Více než 98 % lerkanidipinu se váže na plasmatické bílkoviny. Vzhledem k tomu, že pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater mají nižší koncentrace plasmatických bílkovin, může se u nich podíl volné frakce léčiva zvýšit.

Biotransformace

Lerkanidipin je značně metabolizován CYP3A4; žádná parentní látka nebyla nalezena v moči ani ve stolici. Je přeměňován převážně na neaktivní metabolity a přibližně 50 % dávky je vyloučeno močí.

Experimenty provedené s lidskými jaterními mikrosomy „*in vitro*“ prokázaly, že lerkanidipin do jisté míry inhibuje CYP3A4 a CYP2D6, v koncentracích, které jsou 160krát, resp. 40krát vyšší než maximální plasmatické koncentrace dosažené po dávce 20 mg.

Studie interakcí provedené na lidech navíc prokázaly, že lerkanidipin nemění plasmatickou hladinu midazolamu, typického substrátu CYP3A4, nebo metoprololu, typického substrátu CYP2D6. Proto se neočekává, že by lerkanidipin v terapeutických dávkách inhiboval biotransformaci léčiv metabolizovaných CYP3A4 a CYP2D6.

Eliminace

K eliminaci dochází převážně biotransformací.

Byl vypočten průměrný terminální eliminační poločas 8-10 hodin a terapeutická aktivita přetrvává 24 hodin, kvůli vysoké vazbě na lipidovou membránu. Akumulace po opakovaném podání nebyla pozorována.

Linearita/nelinearita

Perorální podání lerkanidipinu vede k plasmatickým hladinám lerkanidipinu, které nejsou přímo úměrné dávkování (nelineární kinetika). Po podání dávek 10, 20 nebo 40 mg byl poměr pozorovaných maximálních plasmatických koncentrací 1:3:8 a plochy pod křivkami plasmatická koncentrace-čas byly v poměru 1:4:18, což naznačuje postupný nárůst saturace metabolismu při prvním průchodu játry. Dostupnost léku se v souladu s tímto pozorováním zvyšuje s rostoucí dávkou.

Další informace o zvláštních populacích

U starších pacientů a pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater bylo prokázáno, že farmakokinetika lerkanidipinu je podobná farmakokinetice pozorované u běžné populace pacientů; u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo u trvale dialyzovaných pacientů byly zjištěny vyšší hladiny léčiva (asi o 70 %). Je pravděpodobné, že u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater bude systémová biologická dostupnost lerkanidipinu vyšší, protože léčivo je za normálních okolností výrazně metabolizováno v játrech.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, karcinogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Farmakologické studie bezpečnosti na zvířatech neprokázaly při antihypertenzních dávkách žádné účinky na autonomní nervový systém, centrální nervový systém nebo na gastrointestinální funkce.

Významné účinky, které byly pozorovány v dlouhodobých studiích na potkanech a psech, souvisely, přímo či nepřímo, se známými účinky vysokých dávek kalciových antagonistů, které odrážejí především vystupňovanou farmakodynamickou aktivitou.

Lerkanidipin nebyl genotoxický a nevykazoval žádné známky rizika karcinogenity.

Při léčbě lerkanidipinem nebyla ovlivněna fertilita ani běžná reprodukční výkonnost potkanů.

Ani u potkanů, ani u králíků nebyly zjištěny žádné známky jakéhokoliv teratogenního účinku; avšak při vysokých dávkách vyvolával lerkanidipin u potkanů pre- a post-implantační ztráty a opoždění ve vývoji plodu.

Lerkanidipin-hydrochlorid podaný ve vysoké dávce (12 mg/kg/den) v průběhu porodu vyvolal dystokii.

Distribuce lerkanidipinu a/nebo jeho metabolitů u březích zvířat a jeho/jejich vylučování do lidského mateřského mléka nebyly zkoumány.

Metabolity nebyly ve studiích toxicity hodnoceny samostatně.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Lercanidipine Medreg 10 mg potahované tablety:

Jádro tablety:

Kukuřičný škrob
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Mikrokystalická celulóza
Poloxamer 188
Natrium-stearyl-fumarát
Makrogol 6000

Potahová vrstva:

Hypromelóza 2910/6
Makrogol 6000
Žlutý oxid železitý (E172)
Oxid titaničitý (E171)

Lercanidipine Medreg 20 mg potahované tablety:

Jádro tablety:

Mikrokystalická celulóza
Kukuřičný škrob
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Povidon (K-30)
Natrium-stearyl-fumarát

Potahová vrstva:

Hypromelóza 2910/6
Makrogol 6000
Červený oxid železitý (E172)
Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Neprůhledný PVC/PVdC/Al blistr, krabička.
Velikost balení: 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 90, 98 a 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku <a pro zacházení s ním>

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praha 1
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Lercanidipine Medreg 10 mg potahované tablety: 83/018/20-C
Lercanidipine Medreg 20 mg potahované tablety: 83/019/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 12. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 12. 2021