

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Lerkanidipin PharmaS 10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg lerkanidipinklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Žuta, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta s urezom na jednoj strani, promjera 6,5 mm. Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lerkanidipin PharmaS 10 mg filmom obložene tablete namijenjene su liječenju blage do umjerene esencijalne hipertenzije.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena dnevna doza iznosi 10 mg i uzima se peroralno najmanje 15 minuta prije jela. Doza se može povećati do 20 mg na dan ovisno o individualnom odgovoru na liječenje.

Povećanje doze mora biti postupno jer može biti potrebno i do 2 tjedna za postizanje maksimalnog antihipertenzivnog učinka.

U bolesnika u kojih se tlak ne može adekvatno kontrolirati jednim antihipertenzivom dobar terapijski učinak se može postići dodavanjem lerkanidipinklorida blokatoru beta-adrenergičkih receptora (atenolol), diuretikumu (hidroklorotiazid) ili ACE-inhibitoru (kaptopril ili enalapril).

Budući da je krivulja doza-učinak strma s maksimumom pri dozama od 20-30 mg, nije vjerojatno da će se daljnjim povećanjem doze povećati i učinak lijeka. Raste, međutim, mogućnost razvoja nuspojava.

Starije osobe

Iako farmakokinetički podaci i klinička iskustva upućuju da nije potrebno prilagoditi dnevnu dozu, potreban je poseban oprez na početku liječenja starijih osoba.

Pedijatrijska populacija

Ne postoje klinička iskustva za bolesnike mlađe od 18 godina, te se stoga ne preporučuje primjena u djece.

Poremećaj funkcije bubrega ili jetre

Potreban je poseban oprez na početku liječenja bolesnika s blagim do umjerenim poremećajem funkcije bubrega ili jetre. Iako te skupine bolesnika mogu dobro podnositi uobičajene preporučene doze, potreban je oprez prilikom povećanja doze na 20 mg dnevno. Antihipertenzivni učinak može biti pojačan u bolesnika s poremećajem funkcije jetre, stoga je potrebno razmotriti prilagodbu doze.

Ne preporučuje se primjena Lerkanidipin PharmaS 10 mg filmom obloženih tableta u bolesnika s teškim oštećenjem jetre, kao ni u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (GFR < 30 ml/min).

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Lijek se uzima peroralno, najmanje 15 minuta prije jela.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar, bilo koji dihidropiridin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6)
- žene u reproduktivnoj dobi ako ne poduzimaju odgovarajuće kontracepcijske mjere
- opstrukcija istisnog dijela lijeve klijetke
- neliječeno kongestivno zatajivanje srca
- nestabilna angina pectoris
- teška insuficijencija bubrega ili jetre
- unutar mjesec dana nakon infarkta miokarda
- istodobna primjena sa:
 - snažnim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5)
 - ciklosporinom (vidjeti dio 4.5)
 - sokom od grejpa (vidjeti dio 4.5)

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sindrom bolesnog sinusnog čvora

Poseban oprez potreban je kad se Lerkanidipin PharmaS 10 mg filmom obložene tablete primjenjuju u bolesnika sa sindromom bolesnog sinusnog čvora (ako nije ugrađen električni stimulator - pacemaker).

Disfunkcija lijeve klijetke i ishemička bolest srca

Premda hemodinamička kontrolirana ispitivanja nisu pokazala oštećenje ventrikularne funkcije, ipak valja biti oprezan kod postojeće disfunkcije lijeve klijetke. Za neke dihidropiridine kratkog djelovanja navodi se da bi mogli biti povezani s povećanim kardiovaskularnim rizikom u bolesnika s ishemičkom bolesti srca. Iako lerkanidipinklorid ima dugo djelovanje, potrebno ga je s oprezom primjenjivati u takvih bolesnika.

Neki dihidropiridini mogu u rijetkim slučajevima izazvati prekordijalnu bol ili anginu pectoris. U bolesnika s anginom pectoris vrlo se rijetko može povećati učestalost, trajanje ili težina anginoznih napada. U pojedinačnim slučajevima može doći do infarkta miokarda (vidjeti dio 4.8).

Poremećaj funkcije bubrega ili jetre

Potreban je poseban oprez na početku liječenja bolesnika s blagim do umjerenim poremećajem funkcije bubrega ili jetre. Iako te skupine bolesnika mogu dobro podnositi uobičajene preporučene doze, potreban je oprez prilikom povećanja doze na 20 mg dnevno. Antihipertenzivni učinak može biti pojačan u bolesnika s poremećajem funkcije jetre, stoga je potrebno razmotriti prilagodbu doze.

Ne preporučuje se primjena Lerkanidipin PharmaS 10 mg filmom obloženih tableta u bolesnika s teškim oštećenjem jetre kao ni u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (GFR < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.2).

Alkohol

Potrebno je izbjegavati konzumiranje alkohola jer može pojačati vazodilatatorni učinak antihipertenzivnih lijekova (vidjeti dio 4.5).

Induktori CYP3A4

Induktori CYP3A4 poput antikonvulziva (npr. fenitoin, karbamazepin) te rifampicin, mogu sniziti koncentraciju lerkandipina u plazmi, pa učinak lerkandipina može biti manji od očekivanog (vidjeti dio 4.5).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori CYP3A4

Poznato je da enzim CYP3A4 metabolizira lerkandipin. Istodobna primjena inhibitora i induktora CYP3A4 može, stoga, utjecati na razgradnju i izlučivanje lerkandipina.

Istodobnu primjenu lerkandipinklorida i CYP3A4 inhibitora (npr. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, eritromicin, troleandomicin) mora se izbjegavati (vidjeti dio 4.3).

Rezultati ispitivanja interakcije sa snažnim CYP3A4 inhibitorom ketokonazolom pokazali su znatno povećanje koncentracije lerkandipina u plazmi (15 puta viši AUC i osmerostruko povećanje C_{max} za enantiomer S-lerkandipin).

Ciklosporin

Ciklosporin i lerkandipinklorid se ne smiju istodobno primjenjivati (vidjeti dio 4.3).

Nakon istodobne primjene lerkandipina i ciklosporina uočene su povećane koncentracije oba lijeka u plazmi. Ispitivanje provedeno na mladim, zdravim dobrovoljcima pokazalo je da je koncentracija lerkandipina u plazmi ostala nepromijenjena kad je ciklosporin primijenjen 3 sata nakon uzimanja lerkandipina, dok je AUC ciklosporina povećan za 27%. Međutim, istodobna primjena lerkandipina i ciklosporina uzrokovala je trostruko povećanje razine lerkandipina u plazmi i za 21% veći AUC ciklosporina.

Sok od grejpa

Lerkandipinklorid se ne smije uzimati sa sokom od grejpa (vidjeti dio 4.3).

Kao i kod drugih dihidropiridina, sok od grejpa inhibira metabolizam lerkandipina, zbog čega dolazi do porasta sistemske bioraspoloživosti lijeka, kao i do povećanog hipotenzivnog učinka.

Midazolam

Tijekom istodobne primjene lerkandipinklorida u dozi od 20 mg i midazolama oralno, u starijih dobrovoljaca došlo je do povećanja apsorpcije lerkandipina (za približno 40%), dok je brzina apsorpcije smanjena (t_{max} produljen sa 1,75 na 3 sata). Koncentracija midazolama je ostala nepromijenjena.

Supstrati CYP3A4

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni lerkandipinklorida i drugih supstrata CYP3A4 poput terfenadina, astemizola i antiaritmika klase III kao što su amiodaron i kinidin.

Induktori CYP3A4

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni lerkandipinklorida i induktora CYP3A4 kao što su antikonvulzivni lijekovi (npr. fenitoin, karbamazepin) i rifampicina, jer antihipertenzivni učinak može biti smanjen. U tim slučajevima obvezna je češća kontrola krvnog tlaka.

Metoprolol

U slučajevima kad se lerkandipinklorid primjenjivao zajedno s metoprololom, β -blokatorom koji se izlučuje uglavnom putem jetre, bioraspoloživost metoprolola ostala je nepromijenjena, dok se bioraspoloživost lerkandipina smanjila za 50%. Taj učinak može biti posljedica smanjenja protoka krvi u jetri kojeg uzrokuju β -blokatori, a ista je pojava moguća i prilikom primjene drugih lijekova iz

te skupine. Prema tome, lerkandipinklorid se može sa sigurnošću primjenjivati istodobno s blokatorima β -adrenergičkih receptora, uz odgovarajuću prilagodbu doze.

Fluoksetin

Ispitivanje interakcije s fluoksetinom (CYP2D6 i CYP3A4 inhibitorom) provedeno na dobrovoljcima prosječne dobi 65 ± 7 godina (srednja vrijednost \pm SD), nije pokazalo klinički značajne promjene u farmakokinetici lerkandipina.

Cimetidin

Istodobna primjena cimetidina u dnevnoj dozi od 800 mg i lerkandipina ne dovodi do značajnijih promjena u koncentraciji lerkandipina u plazmi. Ipak, potreban je oprez prilikom primjena većih doza, jer bi se bioraspoloživost i hipotenzivni učinak lerkandipina mogli povećati.

Digoksin

Prilikom istodobne primjene 20 mg lerkandipinklorida u bolesnika dugotrajno liječenih β -metildigoksinom nije bilo dokaza o farmakokinetičkim interakcijama. U zdravih dobrovoljaca liječenih digoksinom, nakon primjene 20 mg lerkandipinklorida natešte zabilježen je prosječni porast C_{max} digoksina za 33%, dok se AUC i bubrežni klirens nisu značajnije promijenili. Bolesnike istodobno liječene digoksinom i lerkandipinom mora se pažljivo klinički nadzirati kako bi se na vrijeme uočili znakovi intoksikacije digoksinom.

Simvastatin

Tijekom ponavljane istodobne primjene 20 mg lerkandipinklorida i 40 mg simvastatina, nije bilo značajnih promjena AUC lerkandipina, ali je došlo do porasta AUC simvastatina za 56%, te AUC-a njegovog aktivnog metabolita β -hidroksikiseline za 28%. Nije vjerojatno da su ove promjene klinički značajne. Ne očekuje se pojava interakcija prilikom primjene lerkandipina ujutro, a simvastatina uvečer, prema preporukama za te lijekove.

Varfarin

Istodobna primjena varfarina i 20 mg lerkandipinklorida natešte u zdravih dobrovoljaca nije utjecala na farmakokinetiku varfarina.

Diuretici i ACE inhibitori

Lerkandipinklorid se može sa sigurnošću primjenjivati s diureticima i ACE inhibitorima.

Alkohol

Potrebno je izbjegavati konzumiranje alkohola jer može pojačati učinak vazodilatatornih antihipertenzivnih lijekova (vidjeti dio 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Prema podacima o lerkandipinu nema dokaza o teratogenom djelovanju u štakora i kunića, kao ni štetnog učinka na reprodukciju u štakora. Budući da nema kliničkih iskustava primjene lerkandipina u trudnica i dojilja, a pokazalo se da drugi dihidropiridini imaju teratogeni učinak u životinja, primjena lerkandipina je kontraindicirana tijekom trudnoće i u žena u reproduktivnoj dobi ako ne poduzimaju odgovarajuće kontracepcijske mjere.

Dojenje

Zbog velike lipofilnosti, lerkandipin se može izlučiti u majčino mlijeko, te je stoga njegova primjena u dojilja kontraindicirana.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Klinička iskustva ukazuju da je malo vjerojatno da lerkamidipinklorid može oslabiti sposobnost upravljanja vozilom ili strojevima. Oprez je ipak potreban jer se mogu pojaviti omaglica, astenija, umor, a u rijetkim slučajevima i pospanost.

4.8. Nuspojave

Oko 1,8% liječenih bolesnika imalo je nuspojave.

Donja tablica pokazuje učestalost nuspojava na lijek za koje je utvrđena uzročna povezanost s primjenom lerkamidipina, grupiranih prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i poredanih prema učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/100$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/1000$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Kako je prikazano u tablici, najčešće zamijećene nuspojave na lijek tijekom kontroliranih kliničkih ispitivanja bile su: glavobolja, omaglica, periferni edem, tahikardija, palpitacije, crvenilo uz osjećaj vrućine, a pojavljivale su se u manje od 1% bolesnika.

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo rijetko	Preosjetljivost
Poremećaji živčanog sustava	Manje često	Glavobolja; omaglica
	Rijetko	Somnolencija
	Vrlo rijetko	Sinkopa
Srčani poremećaji	Rijetko	Angina pectoris
	Manje često	Tahikardija; palpitacije
Krvožilni poremećaji	Manje često	Crvenilo uz osjećaj vrućine
Poremećaji probavnog sustava	Rijetko	Mučnina; dispepsija; proljev; abdominalna bol; povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Rijetko	Osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Rijetko	Mijalgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Rijetko	Poliurija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Manje često	Periferni edemi
	Rijetko	Astenija; umor

Nakon stavljanja lijeka u promet iz spontanijh prijava vrlo su rijetko (<1/10 000) zabilježene sljedeće nuspojave: hipertrofija gingive, reverzibilno povećanje serumske razine jetrenih transaminaza, hipotenzija, učestalo mokrenje i bol u prsima.

Neki dihidropiridini mogu u rijetkim slučajevima izazvati prekordijalnu bol ili anginu pektoris. U bolesnika s anginom pektoris vrlo se rijetko može povećati učestalost, trajanje ili težina anginoznih napada. U izoliranim slučajevima može doći do infarkta miokarda.

Čini se da lerkandipin ne utječe negativno na razinu šećera u krvi ili serumskih lipida.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9. Preoziranje

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena su tri slučaja preoziranja (150 mg, 280 mg i 800 mg lerkandipina progutana u pokušaju samoubojstva).

Visina doze	Znakovi/simptomi	Liječenje	Ishod
150 mg + nedefinirane količine alkohola	pospanost	Ispiranje želuca, aktivni ugljen	oporavak
280 mg + 5,6 mg moksonidina	Kardiogeni šok, teška ishemija miokarda, blago narušena funkcija bubrega	Visoke doze kateholamina, furosemid, digitalis, parenteralni nadomjesci volumena plazme	oporavak
800 mg	Povraćanje, hipotenzija,	Aktivni ugljen, laksativi, iv. dopamin	oporavak

Kao i prilikom primjene drugih dihidropiridina, u slučaju preoziranja mogu se očekivati znakovi prekomjerne periferne vazodilatacije s naglašenom hipotenzijom i refleksnom tahikardijom. U slučaju teške hipotenzije, bradikardije i gubitka svijesti potrebno je kardiovaskularno potporno liječenje, s intravenskom primjenom atropina zbog bradikardije.

Zbog produljenog farmakološkog učinka lerkandipina potrebno je nadzirati kardiovaskularni status preoziranog bolesnika tijekom najmanje 24 sata. Nema podataka o učinkovitosti hemodijalize. Zbog visoke lipofilnosti, razina lijeka u plazmi vjerojatno nije pokazatelj trajanja razdoblja rizika i dijaliza ne bi bila učinkovita.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: selektivni blokatori kalcijevih kanala s primarno vaskularnim učinkom, ATK oznaka: C08CA13

Mehanizam djelovanja

Lerkanidipin je kalcijev antagonist iz skupine dihidropiridina koji inhibira prolaz kalcija kroz stanične membrane u stanice srčanog mišića i glatkih mišića. Mehanizam njegovog antihipertenzivnog djelovanja rezultat je izravnog relaksirajućeg učinka na glatke mišiće krvnih žila s posljedičnim smanjenjem ukupnog perifernog otpora.

Farmakodinamički učinci

Iako ima kratki farmakokinetički poluvijek u plazmi, lerkanidipin ima produljeni antihipertenzivni učinak zbog svoga visokog membranskog particijskog koeficijenta. Lerkanidipin nema negativan inotropni učinak zbog svoje visoke vaskularne selektivnosti.

Zbog postupnog vazodilatacijskog djelovanja lerkanidipina vrlo su rijetko zabilježeni slučajevi akutne hipotenzije s refleksnom tahikardijom u hipertenzivnih bolesnika.

Kao i kod drugih asimetričnih 1,4-dihidropiridina, za antihipertenzivni učinak lerkanidipina uglavnom je odgovoran (S)-enantiomer.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Kao dodatak kliničkim ispitivanjima provedenim u cilju podrške terapijskim indikacijama, provedeno je i malo nekontrolirano, ali randomizirano ispitivanje na bolesnicima s teškom hipertenzijom (srednji \pm SD dijastolički tlak od 114,5 \pm 3,7 mmHg). Normalizacija krvnog tlaka postignuta je u 40% od 25 bolesnika liječenih s 20 mg lerkanidipina jedanput na dan, te u 56% od 25 bolesnika liječenih s 10 mg lerkanidipina dva puta dnevno.

U dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju na bolesnicima s izoliranom sistoličkom hipertenzijom, lerkanidipin je učinkovito snizio sistolički krvni tlak sa srednjih početnih vrijednosti od 172,6 \pm 5,6 mmHg na 140,2 \pm 8,7 mmHg.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Lerkanidipin se potpuno apsorbira nakon oralne primjene u dozama od 10 do 20 mg. Najveće koncentracije u plazmi od 3,30 ng/ml \pm 2,09 SD, odnosno 7,66 ng/ml \pm 5,90 SD, postižu se 1,5-3 sata nakon primjene.

Oba enantiomera lerkanidipina pokazuju sličan profil koncentracije u plazmi: vrijeme postizanja vršne koncentracije u plazmi je jednako, vršna koncentracija u plazmi i AUC su prosječno 1,2 puta viši kod (S)-enantiomera, dok je poluvrijeme eliminacije oba enantiomera podjednako. Nije zamijećena *in vivo* interkonverzija enantiomera.

Zbog izrazitog metabolizma prvog prolaska kroz jetru, apsolutna bioraspoloživost lerkanidipina nakon oralne primjene u bolesnika nakon jela iznosi oko 10%, a smanjuje se na 1/3 nakon primjene natašte u zdravih dobrovoljaca.

Bioraspoloživost nakon oralne primjene lerkanidipina se četverostruko povećava ako se tableta uzme do 2 sata nakon vrlo masnog obroka. Stoga se lerkanidipin mora uzimati prije obroka.

Distribucija

Raspodjela iz plazme u tkiva i organe je brza i opsežna.

Preko 98% lerkanidipina se veže na bjelančevine plazme. Budući da su razine bjelančevina u plazmi smanjene u bolesnika s teškim poremećajem funkcije bubrega ili jetre, slobodna frakcija lijeka može se povećati.

Biotransformacija

Lerkanidipin se opsežno metabolizira u jetri djelovanjem CYP3A4, pa se nepromijenjeni lijek ne može naći niti u urinu niti u fecesu. Uglavnom se pretvara u inaktivne metabolite, a oko 50% primijenjene doze izlučuje se urinom.

In vitro ispitivanja s humanim jetrenim mikrosomima pokazala su da lerkanidipin u određenoj mjeri inhibira CYP3A4 i CYP2D6 i to u koncentracijama koje su 160 puta, odnosno 40 puta veće od vršne vrijednosti koncentracije u plazmi nakon primjene doze od 20 mg.

Nadalje, ispitivanje interakcija u ljudi pokazala su da lerkanidipin ne mijenja koncentraciju midazolama u plazmi, koji je tipičan supstrat CYP3A4, ili metropolola, tipičnog supstrata CYP2D6. Prema tome, prilikom primjene terapijskih doza lerkanidipina ne očekuje se inhibicija biotransformacije lijekova koji se metaboliziraju putem CYP3A4 i CYP2D6.

Eliminacija

Eliminira se uglavnom nakon biotransformacije. Prosječno poluvrijeme eliminacije iznosi 8-10 sati, a terapijsko djelovanje lijeka traje 24 sata zbog visokog stupnja vezanja na membranske lipide. Nakon višekratne primjene lijeka nije dolazilo do akumulacije.

Linearnost/nelinearnost

Nakon oralne primjene lerkanidipina koncentracija lijeka u plazmi nije direktno proporcionalna primijenjenoj dozi (nelinearna kinetika). Nakon primjene doze od 10, 20 ili 40 mg, vršne koncentracije u plazmi bile su u omjeru 1:3:8, a površine ispod krivulja koncentracija-vrijeme u omjeru 1:4:18, što ukazuje na progresivno zasićenje metabolizma prvog prolaska. Stoga, raspoloživost raste s povećanjem doze.

Posebne populacije

U starijih bolesnika te u bolesnika s blagim ili umjerenim poremećajem funkcije bubrega ili jetre, farmakokinetička svojstva lerkanidipina bila su slična onim zabilježenim u općoj populaciji; veće koncentracije lijeka (oko 70%) zabilježene su u bolesnika s teškim poremećajem funkcije bubrega te u bolesnika na hemodijalizi. U bolesnika s umjerenim ili teškim poremećajem funkcije jetre, sistemska bioraspoloživost lerkanidipina vjerojatno će biti povećana jer se lijek u normalnim okolnostima opsežno metabolizira u jetri.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Rezultati farmakoloških ispitivanja sigurnosti na životinjama nisu pokazali učinke na autonomni živčani sustav, središnji živčani sustav kao ni na funkciju probavnog sustava, pri antihipertenzivnim dozama.

Relevantni učinci, uočeni u dugotrajnim ispitivanjima na štakorima i psima, bili su izravno ili neizravno povezani s poznatim učincima velikih doza antagonista kalcija, koji pretežno odražavaju pretjeranu farmakodinamsku aktivnost.

Lerkanidipin nije bio genotoksičan niti je bilo dokaza o karcinogenom riziku.

Liječenje lerkanidipinom nije utjecalo na plodnost i reproduktivnu funkciju štakora.

Nisu nađeni dokazi o bilo kakvom teratogenom učinku u štakora i kunića; međutim, visoke doze lerkanidipina koje su davane štakorima izazvale su preimplantacijske i postimplantacijske gubitke fetusa i usporeni razvoj fetusa.

Visoke doze lerkanidipinklorida (12 mg/kg/dan) davane tijekom poroda uzrokovale su distociju.

Nisu provedena ispitivanja raspodjele lerkanidipina i/ili njegovih metabolita u gravidnih životinja, kao ni njihovo izlučivanje u mlijeko.

U toksikološkim ispitivanjima metaboliti lerkanidipina nisu se ocjenjivali zasebno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra

kukuruzni škrob
natrijev škroboglikolat, vrst A
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
celuloza, mikrokristalična
poloksamer 188
natrijev stearilfumarat
makrogol 6000

Film ovojnica

hipromeloza (E464)
makrogol 6000
željezov oksid, žuti (E172)
titanijev dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 (2x14) filmom obloženih tableta u PVC/PVDC//Al blisteru
30 (3x10) filmom obloženih tableta u PVC/PVDC//Al blisteru
56 (4x14) filmom obloženih tableta u PVC/PVDC//Al blisteru
60 (6x10) filmom obloženih tableta u PVC/PVDC//Al blisteru

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o.
Radnička cesta 47
10 000 Zagreb,

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-808237449

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. ožujka 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23. ožujka 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Ožujak, 2018.