

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

**Cornelin**<sup>®</sup>, 10 mg, film tablete

**Cornelin**<sup>®</sup>, 20 mg, film tablete

INN: lerkandipin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Cornelin, 10 mg, film tablete*

Jedna film tableta sadrži:

10 mg lerkandipin-hidrohlorida u obliku lerkandipin-hidrohlorid, hemihidrata.

*Cornelin, 20 mg, film tablete*

Jedna film tableta sadrži:

20 mg lerkandipin-hidrohlorida u obliku lerkandipin-hidrohlorid, hemihidrata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

*Cornelin, 10 mg, film tablete:* jedna tableta sadrži 36,55 mg laktoze, monohidrat.

*Cornelin, 20 mg, film tablete:* jedna tableta sadrži 73,10 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

*Cornelin, 10 mg, film tablete*

Okrugle, bikonveksne tablete, žute boje, sa podeonom linijom sa jedne strane.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

*Cornelin, 20 mg, film tablete*

Okrugle, bikonveksne tablete, ružičaste boje, sa utisnutom podeonom linijom sa obe strane.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Cornelin je indikovano kod odraslih za terapiju blage do umerene esencijalne hipertenzije.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

Preporučena oralna doza je 10 mg jednom dnevno i treba je uzeti najmanje 15 min pre obroka. Doza se može povećati do 20 mg u zavisnosti od individualnog odgovora pacijenta.

Povećanje doze mora biti postepeno, jer može biti potrebno i do 2 nedelje do postizanja maksimalnog antihipertenzivnog efekta.

Pojedine osobe, neadekvatno kontrolisane samo jednim antihipertenzivnim lekom, mogu imati koristi od dodatne terapije lerkandipinom uz terapiju blokatorom beta adrenergičkih receptora (npr. atenolol), diuretikom (npr. hidrohloriazid) ili ACE inhibitorom (npr. kaptopril ili enalapril).

Budući da kriva odnosa doze i efekta ima strm nagib i da dostiže plato pri dozama između 20 mg i 30 mg, efikasnost leka se najverovatnije neće povećavati sa povećanjem doze, ali je moguće povećanje neželjenih dejstava.

#### Stariji pacijenti

Posebnu pažnju treba obratiti pri započinjaju terapije kod starijih pacijenata, iako farmakokinetički podaci i kliničko iskustvo ne ukazuju na potrebu prilagođavanja dnevne doze.

#### Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost lerkandipina kod dece uzrasta do 18 godina nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

#### Oštećenje funkcija bubrega i jetre

Posebnu pažnju treba obratiti kada se terapija započinje kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Iako ovi pacijenti mogu dobro podnositi preporučeni raspon doza, potreban je oprez pri povećavanju doze do 20 mg dnevno. Antihipertenzivni efekat može biti pojačan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, te je shodno tome neophodno razmotriti prilagođavanje doze.

Lerkandipin je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ili kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 mL/min), uključujući i pacijente na dijalizi (videti odeljke 4.3 i 4.4).

#### Način primene

Mere predostrožnosti koje treba preduzeti pre primene ovog leka:

- Ovaj lek je poželjno uzimati ujutru, najmanje 15 minuta pre doručka.
- Ovaj lek se ne sme uzimati istovremeno sa sokom od grejpfruta (videti odeljke 4.3 i 4.5).

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivnu supstancu lerkandipin ili na neku od pomoćnih supstanci ovog leka navedenih u odeljku 6.1
- Opstrukcija izlaznog puta leve komore
- Nelečena kongestivna srčana insuficijencija
- Nestabilna angina pectoris ili nedavni (unutar mesec dana) infarkt miokarda
- Teška oštećenja funkcije jetre
- Teška oštećenja funkcije bubrega (GFR < 30mL/min), uključujući i pacijente koji su na dijalizi
- Istovremena primena:
  - snažnih inhibitora CYP3A4 (videti odeljak 4.5)
  - ciklosporina (videti odeljak 4.5)
  - grejpfruta ili soka od grejpfruta (videti odeljak 4.5)

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### Sick-sinus sindrom (Sindrom bolesnog sinusa)

Posebnu pažnju treba obratiti kada se lerkandipin-hidrohlorid primenjuje kod pacijenata sa sindromom bolesnog sinusa (ukoliko nije primenjen pejs-mejker *in situ*).

### Disfunkcija leve komore

Iako kontrolisane hemodinamske studije nisu ukazale na poremećaj ventrikularne funkcije, neophodan je poseban nadzor kod pacijenata sa disfunkcijom leve komore.

### Ishemijska bolest srca

Postoji podatak da neki od dihidropiridina kratkog dejstva mogu doprineti povećanju kardiovaskularnog rizika kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca. Iako je lerkandipin-hidrochlorid dugotrajnog dejstva, potrebno je obratiti pažnju kod ovih pacijenata.

Pojedini dihidropiridini mogu, u retkim slučajevima, dovesti do prekordijalnog bola ili angine pektoris. Kod pacijenata sa već postojećom anginom pektoris može veoma retko doći do povećanja učestalosti, produženog trajanja ili intenziviranja napada. U izolovanim slučajevima, može doći do akutnog infarkta miokarda (videti odeljak 4.8).

### Primena kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili jetre

Posebnu pažnju treba obratiti kada se terapija započinje kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Iako se očekuje dobra podnošljivost dnevne preporučene doze od 10 mg, povećanju doze do 20 mg dnevno, mora se pristupiti sa oprezom.

Antihipertenzivni efekat može biti pojačan kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre, i shodno tome neophodno je razmotriti prilagođavanje doze.

Lerkandipin je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, kao i kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 mL/min), uključujući i pacijente na dijalizi (videti odeljak 4.2 i 4.3).

### Peritonealna dijaliza

Lerkandipin je doveden u vezu sa stvaranjem mutnog peritonealnog dijalizata kod pacijenata na peritonealnoj dijalizi. Zamućenost je uslovljena povećanjem koncentracije triglicerida u peritonealnoj tečnosti. Iako je mehanizam nastanka nepoznat, ova zamućenost se povlači brzo nakon ukidanja terapije lerkandipinom. Sve ovo je veoma važno prepoznati, s obzirom na to da se zamućena peritonealna tečnost može pogrešno dovesti u vezu sa infektivnim peritonitisom i posledično nepotrebnom hospitalizacijom i empirijskom upotrebom antibiotika.

### Alkohol

Konsumiranje alkohola treba izbegavati, s obzirom na to da može potencirati vazodilatatorne efekte antihipertenzivnih lekova (videti odeljak 4.5).

### Induktori CYP3A4

Induktori CYP3A4, kao antikonvulzivi (npr. fenitoin, karbamazepin) i rifampicin mogu smanjiti koncentraciju lerkandipina u plazmi, a samim tim i efikasnost lerkandipina može biti manja od očekivane (videti odeljak 4.5).

### Deca i adolescenti

Bezbednost i efikasnost lerkandipina nije utvrđena kod dece.

### *Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom*

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Lek Cornelin sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi (sadržaj (Na) iznosi 0,0871 mmol/tableti odnosno 2,002 mg/tableti), to jest suštinski je "bez natrijuma".

## 4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

### Kontraindikacije u istovremenoj primeni

#### Inhibitori enzima CYP3A4

Lerkanidipin se metaboliše sistemom enzima CYP3A4, pa zbog toga istovremena primena inhibitora i induktora CYP3A4 može uticati na metabolizam i eliminaciju lerkanidipina. Studija interakcije sa snažnim CYP3A4 inhibitorom, ketokonazolom, pokazala je znatno povećanje koncentracije lerkanidipina u plazmi (petnaestostruko povećanje PIK-a i osmostruko povećanje  $C_{max}$  enantiomera S-lerkanidipina).

Kontraindikovana je istovremena primena lerkanidipina sa inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, eritromicin, troleandomicin, klaritromicin) (videti odeljak 4.3).

#### Ciklosporin

Ciklosporin i lerkanidipin se ne smeju primenjivati istovremeno (videti odeljak 4.3).

Prilikom istovremene upotrebe lerkanidipina i ciklosporina, povećane su koncentracije obe aktivne supstance u plazmi. Studija sprovedena kod mladih zdravih ispitanika je pokazala da se koncentracija lerkanidipina u plazmi nije menjala pri primeni ciklosporina tri sata nakon uzimanja lerkanidipina, dok se vrednost PIK-a ciklosporina uvećala za 27%. Međutim, istovremena primena lerkanidipina i ciklosporina uslovlila je 3 puta veću koncentraciju lerkanidipina u plazmi i povećane vrednosti PIK-a ciklosporina od 21%.

#### Grejpfрут ili sok od grejpfruta

Lerkanidipin se ne sme uzimati istovremeno sa grejpfrutom ili sokom od grejpfruta (videti odeljak 4.3). Kao i drugi dihidropiridini, lerkanidipin je osetljiv na inhibiciju metabolizma izazvanu sokom od grejpfruta, sa posledičnim porastom sistemske raspoloživosti i pojačanjem hipotenzivnog efekta.

### Istovremene primene koje se ne preporučuju

#### CYP3A4-induktori

Pri istovremenoj upotrebi lerkanidipina sa induktorima enzima CYP3A4, kao što su antikonvulzivi (npr. fenitoin, fenobarbiton, karbamazepin) i rifampicin, neophodna je opreznost jer je moguće smanjenje antihipertenzivnog efekta, i zbog toga je potrebno češće kontrolisati krvni pritisak (videti odeljak 4.4).

#### Alkohol

Alkohol treba izbegavati, s obzirom na to da može da potencira vazodilatatorne efekte antihipertenzivnih lekova (videti odeljak 4.4).

### Mere opreza koje uključuju i prilagođavanje doze

#### CYP3A4-supstrati

Posebnu pažnju treba obratiti kada se lerkanidipin primenjuje istovremeno sa drugim supstratima enzima CYP3A4, kao što je terfenadin, astemizol ili antiaritmiци III klase kao što su amjodaron, hinidin i sotalol.

#### Midazolam

Kada se istovremeno upotrebljavao lerkanidipin u dozi od 20 mg oralno sa midazolamom, kod starijih ispitanika, resorpcija lerkanidipina se povećala (za oko 40%), a brzina resorpcije je smanjena ( $t_{max}$  je odloženo sa 1,75 na 3 sata). Koncentracije midazolama u krvi se nisu menjale.

#### Metoprolol

Kada se lerkanidipin istovremeno upotrebljava sa metoprololom, beta blokatorom koji se uglavnom eliminiše putem jetre, bioraspoloživost metoprolola se nije menjala, dok se bioraspoloživost lerkanidipina smanjila za 50%. Ovaj efekat može biti rezultat smanjenog protoka krvi kroz jetru uzrokovanog  $\beta$ -blokatorima, te se može pojaviti i pri primeni drugih lekova iz ove grupe. Prema tome, lerkanidipin se može bezbedno primenjivati zajedno sa blokatorima  $\beta$ -adrenergičkih receptora, ali može biti neophodno prilagođavanje doze.

### Digoksin

Istovremena upotreba 20 mg lerkandipina kod pacijenata na hroničnoj terapiji  $\beta$ -metildigoksinom nije pokazala farmakokinetičke interakcije. Kod zdravih ispitanika tretiranih digoksinom, nakon 20 mg lerkandipina primenjenog na prazan stomak, utvrđeno je prosečno povećanje maksimalne koncentracije ( $C_{max}$ ) digoksina za 35% ali PIK (površina ispod krive) i renalni klirens nisu pokazali značajne promene. Pacijenti kod kojih se istovremeno upotrebljava digoksin moraju biti pod pažljivim kliničkim nadzorom usled moguće pojave znakova toksičnosti digoksina.

### **Istovremena primena sa drugim lekovima**

#### Fluoksetin

Studija interakcije sa fluoksetinom (inhibitor sistema CYP2D6 i CYP3A4), sprovedena na ispitanicima starosne dobi od  $65 \pm 7$  godina (srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija), pokazala je da ne postoji klinički relevantna promena u farmakokinetici lerkandipina.

#### Cimetidin

Istovremena upotreba cimetidina u dnevnoj dozi od 800 mg, ne izaziva nikakvu značajnu promenu koncentracije lerkandipina u plazmi. Kod većih doza je, međutim, potreban oprez, jer bioraspoloživost i dejstvo na smanjenje krvnog pritiska izazvanog lerkandipinom, može da se poveća.

#### Simvastatin

Kada je lerkandipin u dozi od 20 mg ponavljano upotrebljavan sa 40 mg simvastatina, površina ispod krive (PIK) lerkandipina se nije značajno promenila, dok je površina ispod krive (PIK) simvastatina porasla za 56%, a njegovog aktivnog metabolita  $\beta$ -hidroksi kiseline za 28%. Malo je verovatno da su ove promene klinički značajne. Kada se lerkandipin primenjuje ujutru, a simvastatin uveče, kako je i naznačeno za taj lek, nikakva interakcija se ne očekuje.

#### Diuretici i ACE-inhibitori

Lerkandipin se bezbedno primenjuje sa diureticima i ACE inhibitorima.

### **Ostali lekovi koji utiču na krvni pritisak**

Kao što je slučaj i kod drugih lekova koji snižavaju krvni pritisak, može se primetiti pojačano antihipertenzivno dejstvo, kada se lerkandipin primenjuje sa drugim lekovima koji mogu imati uticaja na krvni pritisak, kao što su alfa-blokatori (koji se koriste u terapiji mokraćne inkontinencije), triciklični antidepresivi ili neuroleptici. Do smanjenja antihipertenzivnog dejstva može, međutim, doći kod istovremene primene lerkandipina sa kortikosteroidima.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Do sada nema iskustava sa primenom lerkandipina kod trudnica. Pretkliničke studije na životinjama nisu pokazale nikakva teratogena dejstva (videti odeljak 5.3), iako su ona utvrđena sa drugim jedinjenjima dihidropiridina. Ne preporučuje se upotreba lerkandipina za vreme trudnoće, kao i kod žena u reproduktivnom periodu, koje ne koriste efikasne metode kontracepcije.

### Dojenje

Nije poznato da li lerkandipin/metaboliti prelaze u majčino mleko. Ne može se isključiti rizik po novorođenčadi/odojčadi. Lerkandipin se ne sme primenjivati kod dojilja.

### Plodnost

Nema dostupnih kliničkih podataka o uticaju lerkandipina na plodnost u humanoj populaciji. Kod nekih pacijenata, koji su lečeni blokatorima kalcijumovih kanala, izveštavano je o reverzibilnim biohemijskim promenama u glavi spermatozoida, koje mogu da utiču na oplodnju. U slučajevima u kojima je ponovljena

veštačka oplodnja bila neuspešna, a nije nađeno nikakvo drugo objašnjenje, trebalo bi kao uzrok razmotriti mogućnost korišćenja blokatora kalcijumovih kanala.

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lerkanidipin ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ipak, neophodan je oprez, jer se mogu pojaviti vrtoglavica, astenija, umor i retko somnolencija.

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednost lerkanidipina primenom doze od 10 - 20 mg jednom dnevno je ispitivana u dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj kliničkoj studiji (sa 1 200 pacijenata koji su primali lerkanidipin, i 603 pacijenta koji su primali placebo), i u aktivno kontrolisanim i nekontrolisanim dugoročnim kliničkim studijama sa ukupno 3 676 pacijenta sa hipertenzijom koji su dobijali lerkanidipin.

Najčešće prijavljena neželjena dejstva u kliničkim ispitivanjima i postmarkentinškom praćenju su bila: periferni edemi, glavobolja, osećaj vrućine, tahikardija i palpitacije.

##### Tabelarni pregled neželjenih dejstava

U tabeli su navedena neželjena dejstva koja su prijavljivana u kliničkim studijama i postmarketinškom praćenju, za koja postoji opravdana uzročna veza, a grupisane po MedDRA-klasifikaciji sistema organa i rangirane prema učestalosti: veoma često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); veoma retko ( $< 1/10000$ ); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake grupe učestalosti, navedena su neželjena dejstva prema opadajućem stepenu težine.

| MedDRA sistem organa                                       | Učestalost           | Neželjeno dejstvo   |
|--|----------------------|---|
| <i>Poremećaji imunskog sistema</i>                         | Retko                | Preosetljivost  |
| <i>Poremećaji nervnog sistema</i>                          | Često                | Glavobolja  |
|  | Povremeno            | Vrtoglavica   |
|  | Retko                | Somnolencija, sinkopa   |
| <i>Kardiološki poremećaji</i>                              | Često                | Tahikardija, palpitacije  |
|  | Retko                | Angina pectoris   |
| <i>Vaskularni poremećaji</i>                               | Često                | Osećaj vrućine  |
|  | Povremeno            | Hipotenzija   |
| <i>Gastrointestinalni poremećaji</i>                       | Povremeno            | Dispepsija, mučnina, bolovi u gornjem delu abdomena                                   |
|  | Retko                | Povraćanje, dijareja  |
|  | Nepoznata učestalost | Hipertrofija gingive/nepca <sup>1</sup><br>Zamućena peritonealna tečnost <sup>1</sup> |
| <i>Hepatobilijarni poremećaji</i>                          | Nepoznata učestalost | Povećanje vrednosti serumskih transaminaza <sup>1</sup>                               |
| <i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>                   | Povremeno            | Osip, pruritus  |
|  | Retko                | Urtikarija  |
|  | Nepoznata učestalost | Angioedem <sup>1</sup>  |
| <i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivno tkiva</i> | Povremeno            | Mialgija  |
| <i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>              | Povremeno            | Poliurija   |
|  | Retko                | Polakiurija   |
| <i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>        | Često                | Periferni edem  |
|  | Povremeno            | Astenija, zamor   |
|  | Retko                | Bol u grudima   |

<sup>1</sup>Neželjena dejstva iz spontanijh prijavi i postmarketinškog praćenja

### **Opis odabranih neželjenih dejstava**

U placebo-kontrolisanim kliničkim studijama, incidenca perifernih edema iznosila je 0,9 % sa lerkandipinom 10 - 20 mg, i 0,83 % sa placebo. Ova učestalost je dostigla 2 % u sveobuhvatnom ispitivanju populacije, uključujući dugoročne kliničke studije.

Ne očekuje se da lerkandipin ima neželjeni uticaj na koncentraciju glukoze u krvi, ni na nivo lipida u serumu.

Neki dihidropiridini mogu, u retkim slučajevima, da dovedu do prekordijalnih bolova i angine pektoris. Veoma retko, kod pacijenata sa već postojećom anginom pektoris, može doći do povećanja učestalosti, trajanja i stepena težine ovih napada. Primećeni su i pojedinačni slučajevi infarkta miokarda.

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

Prema postmarketinškom iskustvu, prijavljeno je nekoliko slučajeva predoziranja sa lerkandipinom, u opsegu od 30- 40 mg do 800 mg, uključujući i izveštaje o pokušaju samoubistva.

### **Simptomi**

Kao i kod drugih dihidropiridina, predoziranje lerkandipinom može uzrokovati ekscisivnu perifernu vazodilataciju sa značajnom hipotenzijom i refleksnom tahikardijom. Ipak, kod veoma velikih doza periferna selektivnost može da se izgubi, što može da dovede do bradikardije i negativnog inotropnog efekta. Najčešće prijavljena neželjena dejstva u vezi sa predoziranjem su bila hipotenzija, vrtoglavica, glavobolja i palpitacije.

### **Terapija**

Klinički značajna hipotenzija zahteva aktivnu kardiovaskularnu podršku, uključujući i često praćenje srčane i respiratorne funkcije, postavljanje ekstremiteta u visok položaj i pažnju u pogledu cirkulišućeg volumena tečnosti i izlučivanja urina. U pogledu dugotrajnog farmakološkog dejstva lerkandipina, neophodan je monitoring kardiovaskularnog statusa kod pacijenta koji su predozirani najmanje 24 sata. S obzirom na to da ovaj lek pokazuje visok stepen vezivanja za proteine plazme, dijaliza verovatno nije efikasna. Pacijentima kod kojih postoji umereno do teško trovanje, treba obezbediti mogućnost intenzivnog medicinskog zbrinjavanja.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Selektivni blokatori kalcijumskih kanala sa pretežno vaskularnim delovanjem; derivati dihidropiridina

**ATC šifra:** C08CA13

#### Mehanizam dejstva

Lerkanidipin je kalcijumski antagonist dihidropiridinske grupe koji inhibira transmembranski influks kalcijuma u srčane i glatke mišićne ćelije. Mehanizam njegovog antihipertenzivnog dejstva je baziran na direktnom relaksacionom efektu na glatke mišićne krvnih sudova, što smanjuje ukupni periferni otpor.

#### Farmakodinamska dejstva

Uprkos kratkom farmakokinetičkom poluvremenu eliminacije iz plazme, lerkanidipin ostvaruje produženu antihipertenzivnu aktivnost, pošto ima visok membranski particioni koeficijent i nema negativno inotropno dejstvo zahvaljujući visokoj vaskularnoj selektivnosti.

S obzirom na to da se vazodilatacija indukovana lerkanidipinom postepeno postiže, akutna hipotenzija sa refleksnom tahikardijom se retko pojavljuje kod hipertenzivnih pacijenata.

Kao i kod drugih asimetričnih 1,4-dihidropiridina, antihipertenzivna aktivnost lerkanidipin se uglavnom ostvaruje preko (S)-enantiomera.

#### Klinička efikasnost i bezbednost

Klinička efikasnost i bezbednost lerkanidipina pri dozi od 10-20 mg jednom dnevno, ispitana je u jednoj dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj kliničkoj studiji (sa 1200 pacijenata koji su dobijali lerkanidipin i 603 pacijenta koji su dobijali placebo) i u aktivno kontrolisanim i nekontrolisanim dugoročnim kliničkim studijama kod ukupno 3 676 hipertenzivnih pacijenata.

Većina kliničkih studija je sprovedena sa pacijentima sa blagom do umerenom esencijalnom hipertenzijom (uključujući i starije pacijente i pacijente sa dijabetesom), koji su dobijali sam lerkanidipin, ili u kombinaciji sa ACE-inhibitorima, diureticima ili beta-blokatorima.

Kao dodatak kliničkim studijama sprovedenim u svrhu potvrde terapijskih indikacija, sprovedena je mala nekontrolisana, ali randomizovana studija kod pacijenata sa teškom hipertenzijom (srednja vrednost  $\pm$  SD, dijastolni pritisak  $114,5 \pm 3,7$  mmHg), koja je pokazala da se krvni pritisak normalizovao kod 40% od 25 pacijenata pri dozi od 20 mg jednom dnevno i kod 56% od 25 pacijenata pri dozi od 10 mg lerkanidipina dva puta na dan. U dvostruko slepoj, randomizovanoj kontrolisanoj studiji u poređenju sa placebom kod pacijenata sa izolovanom sistolnom hipertenzijom lerkanidipin je bio efikasan u snižavanju sistolnog pritiska sa prosečne početne vrednosti od  $172,6 \pm 5,6$  mmHg na  $140,2 \pm 8,7$  mmHg.

Nisu sprovedene kliničke studije u pedijatrijskoj populaciji.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

#### Resorpcija

Lerkanidipin se kompletno resorbuje nakon oralne upotrebe u dozama od 10 mg i 20 mg, lerkanidipin-hidroklorida, a maksimalne koncentracije u plazmi od 3,30 nanograma/mL  $\pm$  2,09 SD i 7,66 nanograma/mL  $\pm$  5,90 SD se postižu 1,5 odnosno 3 sata nakon doziranja.

Dva enantiomera lerkanidipina pokazuju sličan profil koncentracije u plazmi: vreme postizanja maksimalne koncentracije i poluvreme eliminacije, u osnovi je isto za oba enantiomera. Maksimalna koncentracija u plazmi i PIK su prosečno za 1,2 puta veći kod (S)-enantiomera. *In vivo* interkonverzija enantiomera nije primećena.



Usled visokog stepena metabolizma prvog prolaza, apsolutna bioraspoloživost lerkanidipina nakon oralne upotrebe kod pacijenata koji su lerkanidipin uzimali sa obrokom je oko 10%, a redukovana je na 1/3 kada se primenjuje kod zdravih ispitanika natašte.

Oralna raspoloživost lerkanidipina se povećava 4 puta kada se lerkanidipin primeni u roku od 2 sata nakon obroka sa visokim sadržajem masti. Prema tome, lerkanidipin treba uzimati pre obroka.

#### Distribucija

Distribucija iz plazme u tkiva i organe je brza i ekstenzivna.

Stepen vezivanja lerkanidipina za serumske proteine iznosi preko 98%. S obzirom na to da su vrednosti proteina plazme redukovani kod pacijenata sa teškom disfunkcijom bubrega ili jetre, slobodna frakcija ovog leka može biti povećana.

#### Biotransformacija

Lerkanidipin se intenzivno metaboliše putem sistema CYP3A4; nepromenjeni lek nije pronađen u urinu ili fecesu. Pretežno se konvertuje u neaktivne metabolite i oko 50% unete doze se izlučuje urinom.

*In vitro*, eksperiment sa humanim mikrozomima jetre su pokazali da lerkanidipin ispoljava izvestan stepen inhibicije sistema enzima CYP3A4 i CYP2D6 pri koncentracijama 160, odnosno 40 puta većim od maksimalne koncentracije u plazmi nakon doze od 20 mg.

Pored toga, studije interakcije kod ljudi su pokazale da lerkanidipin nije modifikovao vrednosti midazolama, tipičnog supstrata za CYP3A4, u plazmi, niti metoprolola, tipičnog supstrata za CYP2D6. Stoga se ne očekuje da lerkanidipin pri terapijskim dozama inhibira biotransformaciju lekova koji se metabolišu putem sistema enzima CYP3A4 i CYP2D6.

#### Eliminacija

Eliminacija se uglavnom sprovodi biotransformacijom.

Prosečno terminalno poluvreme eliminacije iznosi od 8 do 10 sati, a terapijska aktivnost traje 24 sata usled visokog stepena vezivanja leka za membranske lipide. Nije primećena pojava kumulacije nakon ponavljane primene.

#### Linearnost/Nelinearnost

Oralna upotreba lerkanidipina pokazuje da koncentracije lerkanidipina u plazmi nisu direktno proporcionalne primenjenoj dozi (nelinearna kinetika). Nakon 10, 20 i 40 mg, maksimalne koncentracije u plazmi bile su u odnosu 1:3:8, a površine ispod krive koncentracije leka u funkciji vremena u odnosu 1:4:18, što ukazuje na progresivno zasićenje metabolizma prvog prolaza. Prema tome, raspoloživost raste sa povećanjem doze.

#### Posebne grupe pacijenata

Kod starijih pacijenata i pacijenata sa blagom do umerenom renalnom disfunkcijom ili blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre, farmakokinetika lerkanidipina pokazuje sličnost sa farmakokinetikom lerkanidipina kod pacijenata iz opšte populacije. Pacijenti sa teškom renalnom disfunkcijom ili pacijenti na dijalizi pokazuju veće koncentracije leka (za oko 70%). Kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre, sistemska bioraspoloživost lerkanidipina se verovatno povećava, s obzirom na to da se lek normalno u velikoj meri metaboliše u jetri.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Bezbednosne farmakološke studije na životinjama nisu pokazale efekte na autonomni nervni sistem, centralni nervni sistem niti na gastrointestinalnu funkciju pri antihipertenzivnim dozama.

Relevantni efekti koji su primećeni tokom dugoročnih studija na pacovima i psima su se odnosili, direktno ili indirektno, na poznate efekte velikih doza kalcijumskih blokatora, pretežno ispoljavajući preteranu farmakodinamsku aktivnost.

Lerkanidipin nije bio mutagen i nema dokaza o karcinogenom riziku.

Lerkanidipin nema efekta na plodnost i opštu reproduktivnu sposobnost kod pacova.

Nije bilo dokaza o bilo kakvom teratogenom efektu kod pacova i kunića, međutim, kod pacova je lerkanidipin pri velikim dozama indukovao pre- i postimplantacione gubitke i usporen fetalni razvoj.

Lerkanidipin-hidrochlorid, kada se primenjuje u velikoj dozi (12 mg/kg/dnevno) tokom porođaja, indukuje distociju.

Nije ispitivana distribucija lerkanidipina i/ili njegovih metabolita kod gravidnih životinja niti njihova ekskrecija u mleko.

Metaboliti nisu zasebno proučavani u toksikološkim studijama.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### ***Cornelin, 10 mg, film tablete:***

##### *Jezgro tablete:*

laktoza, monohidrat;  
skrob, kukuruzni preželatinizovan;  
kroskarmeloza-natrijum;  
hipromeloza 100cp;  
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;  
magnezijum-stearat.

##### *Film (obloga): Opadry yellow:*

hipromeloza;  
makrogol, 8000;  
titan-dioksid (E171);  
talk;  
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172).

#### ***Cornelin, 20 mg, film tablete:***

##### *Jezgro tablete:*

laktoza, monohidrat;  
skrob, kukuruzni preželatinizovan;  
kroskarmeloza-natrijum;  
hipromeloza 100cp;  
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;  
magnezijum-stearat.

##### *Film (obloga): Opadry pink:*

hipromeloza;  
makrogol 8000;  
titan-dioksid (E171);  
talk;  
gvožđe(III)-oksid, crveni (E172).

## 6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

## 6.3. Rok upotrebe

*Cornelin, 10 mg, film tablete:*  
3 godine.

*Cornelin, 20 mg, film tablete:*  
5 godina.

## 6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

## 6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

*Cornelin, 10 mg, film tablete i Cornelin, 20 mg, film tablete:*

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC/Al blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 6 blistera (ukupno 60 film tableta) i Uputstvo za lek, ili

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC/Al blister koji sadrži 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

## 6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## 7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC, Beogradski put bb, Vršac

## 8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

*Cornelin, 10mg, (2x14 film tableta):* 515-01-05044-19-001

*Cornelin, 20mg, (2x14 film tableta):* 515-01-05045-19-001

*Cornelin, 10mg, (6x10 film tableta):* 515-01-00257-20-002

*Cornelin, 20mg, (6x10 film tableta):* 515-01-00258-20-002

## 9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

*Datum prve dozvole:* 26.04.2010.

*Datum obnove dozvole:* 18.11.2020.

## 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2020.