

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Lercanil® 10, 10 mg, film tablete

INN: lercanidipin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 10 mg lercanidipin-hidrohlorida (što odgovara 9,4 mg lercanidipina).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: jedna film tableta sadrži 30 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Žute, okrugle, bikonveksne film tablete, sa utisnutom podeonom linijom sa jedne strane.

Podeona linija služi samo da olakša lomljenje da bi se lek lakše progutao, a ne za podelu na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Lercanil 10 je indikovao kod odraslih za terapiju blage do umerene esencijalne hipertenzije.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

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

Doziranje mora biti postepeno, jer može biti potrebno da prođu i 2 nedelje do pojave maksimalnog antihipertenzivnog efekta.

Pojedine osobe, neadekvatno kontrolisane samo jednim antihipertenzivnim lekom, mogu imati koristi od dodatne terapije sa lekom Lercanil 10 uz terapiju blokatorima beta adrenergičkih receptora (atenolol), diuretikom (hidrohlortiazid) ili ACE inhibitorima (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 započinjanju terapije kod starijih pacijenata, iako farmakokinetički podaci i kliničko iskustvo ne ukazuju na potrebu prilagođavanja dnevne doze.

Pedijatrijska populacija

Efikasnost i bezbednost leka Lercanil 10 kod dece uzrasta do 18 godina nije utvrđena.

Nema dostupnih podataka.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Posebnu pažnju treba obratiti kada se terapija započinje kod pacijenata sa blagom do umerenom renalnom ili hepatičkom disfunkcijom. Premda ovi pacijenti dobro podnose preporučeni raspon doza, potrebno je pažljivo povećanje doze do 20 mg dnevno. Antihipertenzivni efekat može biti pojačan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, te je shodno tome neophodno razmotriti prilagođavanje doze.

Lek Lercanil 10 je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ili kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 mL/min), uključujući pacijente na dijalizi (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Način primene

Mere predostrožnosti koje treba preduzeti pre primene ovog leka:

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

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju 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 pacijente 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

Sindrom bolesnog sinusa

Lerkanidipin treba da se upotrebljava sa oprezom kod pacijenata sa sindromom bolesnog sinusa (bez pejsmejkera).

Poremećaj leve ventrikularne funkcije

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 lerkanidipin dugog dejstva, potrebno je obratiti pažnju kod ovih pacijenata.

Pojedini dihidropiridini mogu, retko, dovesti do prekordijalnog bola ili angine pectoris. Veoma retko, pacijenti sa već postojećom anginom pectoris mogu iskusiti povećanje učestalosti, produženo trajanje ili intenziviranje napada. U izolovanim slučajevima, može doći do akutnog infarkta miokarda (videti odeljak 4.8).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije 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 preporučene dnevne doze od 10 mg, povećanju doze do 20 mg dnevno se mora pristupiti sa oprezom.

Antihipertenzivni efekat se može uvećati kod pacijenata sa umerenim hepatičim oštećenjem i posledično tome se mora razmotriti prilagođavanje doze.

Lerkanidipin je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ili kod oštećenja funkcije (GFR < 30 mL/min) uključujući pacijente podvrgnute dijalizi (videti odeljke 4.2 i 4.3).

Peritonealna dijaliza

Lerkanidipin je povezan sa razvojem zamućene peritonealne tečnosti kod pacijenata na peritonealnoj dijalizi. Zamućenost nastaje usled povećanja koncentracije triglicerida u peritonealnoj tečnosti. Iako je mehanizam nastanka nepoznat, zamućenost se povlači brzo nakon ukidanja lerkanidipina. Važno je prepoznati ovu pojavu s obzirom da se zamućena peritonealna tečnost može pogrešno povezati sa infektivnim peritonitisom i posledičnom nepotrebnom hospitalizacijom i empirijskom upotrebom antibiotika.

Induktori CYP3A4

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

Alkohol

Alkohol treba izbegavati s obzirom da može da potencira vazodilatatorni efekat antihipertenzivnih lekova (videti odeljak 4.5).

Laktoza

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

Pedijatrijska populacija

Efikasnost i bezbednost lerkanidipina nije utvrđena kod dece.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kontraindikacije u istovremenoj primeni

Inhibitori CYP3A4

Lerkanidipin se metaboliše sistemom enzima CYP3A4, te stoga istovremena primena inhibitora CYP3A4 može uticati na metabolizam i eliminaciju lerkanidipina.

Studija interakcije sa snažnim CYP3A4 inhibitorom, ketokonazolom, pokazala je znatno povećanje nivoa lerkanidipina u plazmi (15 puta veća PIK i 8 puta veća C_{max} eutomera S-lerkanidipina).

Treba izbegavati istovremeno propisivanje lerkanidipina i inhibitora CYP3A4 (npr. ketokonazola, itrakonazola, ritonavira, eritromicina, troleandomicina, klaritromicina) (videti odeljak 4.3).

Ciklosporin

Dolazi do povećanja nivoa lerkanidipina i ciklosporina u plazmi pri istovremenoj primeni ovih lekova. Studija kod mlađih zdravih dobrovoljaca je pokazala da se nivo lerkanidipina u plazmi nije menjao pri primeni ciklosporina tri sata nakon uzimanja lerkanidipina, dok se PIK ciklosporina uvećala za 27%. Međutim, istovremena primena lerkanidipina i ciklosporina izazvala je 3 puta veći nivo lerkanidipina u plazmi i porast PIK ciklosporina od 21%.

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

Grejpfrut ili sok od grejpfruta

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

Istovremene primene koje se ne preporučuju

Induktori CYP3A4

Istovremenoj primeni lerkanidipina sa induktorima CYP3A4 kao što su antikonvulzivi (npr. fenitoin, fenobarbital, karbamazepin) i rifampicin treba da se pristupi sa oprezom s obzirom da se antihipertenzivni efekat može redukovati i krvni pritisak se mora pratiti češće nego inače (videti odeljak 4.4).

Alkohol

Alkohol treba izbegavati s obzirom da može da potencira vazodilatatorno dejstvo antihipertenzivnih lekova (videti odeljak 4.4).

Upozorenja uključujući prilagođavanje doze

Supstrati za CYP3A4

Oprez je potreban kada se lerkandipin propisuje uz druge supstrate za CYP3A4, kao što su terfenadin, astemizol, antiaritmici klase III kao što je amiodaron, hinidin, sotalol.

Midazolam

Kada se istovremeno primenjivao u dozi od 20 mg oralno sa midazolamom kod starijih dobrovoljaca, resorpcija lerkandipina 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 lerkandipin istovremeno primenjuje sa metoprololom, beta blokatorom koji se uglavnom eliminiše putem jetre, bioraspoloživost metoprolola se nije menjala, dok se bioraspoloživost lerkandipina smanjila za 50%. Ovaj efekat može biti rezultat smanjenog protoka krvi kroz jetru uzrokovanog β -blokatorima, te se može pojaviti i pri primeni drugih lekova iz ove grupe. Prema tome, lerkandipin se može bezbedno primenjivati zajedno sa blokatorima β -adrenergičkih receptora, ali može biti neophodno prilagođavanje doze.

Digoksin

Istovremena primena 20 mg lerkandipina kod pacijenata koji su na hroničnoj terapiji sa β -metildigoksinom ne ukazuje na postojanje farmakokinetičke interakcije. Ipak, srednje povećanje C_{max} digoksina od 33%, dok PIK i renalni klirens nisu značajno modifikovani. Pacijenti na istovremenoj terapiji sa digoksinom treba pažljivo da se prate na kliničke znake trovanja digoksinom.

Istovremena primena sa drugim lekovima

Fluoksetin

Studija interakcije sa fluoksetinom (inhibitor sistema CYP2D6 i CYP3A4), sprovedena na dobrovoljcima starosne dobi od 65 ± 7 godina (srednja vrednost \pm s.d.), pokazala je da ne postoji klinički relevantna modifikacija u farmakokinetici lerkandipina.

Cimetidin

Istovremena primena 800 mg cimetidina dnevno nije uzrokovala značajne promene u nivou lerkandipina u plazmi, ali je neophodan oprez pri primeni većih doza, s obzirom da se bioraspoloživost i hipotenzivni efekat lerkandipina mogu povećati.

Simvastatin

Kada je ponavljano primenjivana doza od 20 mg leka lerkandipin sa 40 mg simvastatina, PIK lerkandipina se nije značajno promenio, dok se PIK simvastatina povećao za 56%, a njegovog aktivnog metabolita β -hidroksi kiseline za 28%. Malo je verovatno da su ove promene klinički relevantne. Nikakva interakcija se ne očekuje kada se lerkandipin primenjuje ujutru, a simvastatin uveče, kako je naznačeno za taj lek.

Diuretici i ACE inhibitori

Lerkandipin se bezbedno primenjuje sa diureticima i ACE inhibitorima.

Ostali antihipertenzivni lekovi

Kao i kod svih antihipertenzivnih lekova, povećanje hipotenzivnih efekata se može primetiti kada se lerkandipin primenjuje sa drugim lekovima koji utiču na krvni pritisak, kao što su alfa blokatori u terapiji urinarnih simptoma, triciklični antidepresivi, neuroleptici. Nasuprot tome, redukcija hipotenzivnog efekta se može očekivati pri istovremenoj primeni sa kortikosteroidima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primeni lerkandipina kod trudnica. Studije na životinjama nisu ukazale na teratogene efekte (videti odeljak 5.3), ali su oni primećeni sa drugim dihidropiridinskim derivatima. Lerkandipin se ne preporučuje tokom trudnoće i kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato da li se lerkandipin/ili metaboliti izlučuju u majčino mleko. Rizik kod novorođenčadi/odojčadi se ne može isključiti. Lerkandipin se ne sme primenjivati tokom dojenja.

Plodnost

Nema dostupnih kliničkih podataka o lerkandipinu. Reverzibilne biohemijske promene u glavi spermatozoida koje mogu loše uticati na fertilizaciju su prijavljene kod nekih pacijenata na terapiji blokatora kalcijumskih kanala. U slučajevima kada su ponavljane *in vitro* fertilizacije neuspešne i gde se drugo objašnjenje ne može pronaći, može se razmotriti uzrok primene blokatora kalcijumskih kanala.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lerkandipin 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 lerkandipina pri dozi od 10 mg do 20 mg jednom dnevno je ispitivana u dvostruko slepim, placebom-kontrolisanim kliničkim studijama (sa 1200 pacijenata koji su primali lerkandipin i 603 pacijenta koji su primali placebo) i u aktivno kontrolisanim i nekontrolisanim dugoročnim kliničkim studijama sa ukupno 3676 hipertenzivnih pacijenata koji su primali lerkandipin. Najčešće prijavljene neželjene reakcije u kliničkim ispitivanjima i post-marketinškom praćenju su bile: periferni edem, glavobolja, crvenilo lica, tahikardija i palpitacije.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Navedena tabela pokazuje incidencu neželjenih reakcija leka prijavljenih u kliničkim ispitivanjima i post marketinškom praćenju, koje su u najmanju ruku moguće uzročno povezane, a grupisane po klasifikaciji MedDRA 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, primećene neželjene reakcije su predstavljene po opadajućoj ozbiljnosti.

MedDRA klasa sistema organa	Često	Povremeno	Retko	Nepoznato
Poremećaji imunskog sistema			preosetljivost	
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	vrtoglavica	pospanost sinkopa	
Kardiološki poremećaji	tahikardija; palpitacije		angina pektoris	
Vaskularni poremećaji	crvenilo lica	hipotenzija		
Gastrointestinalni poremećaji		dispepsija; mučnina; bol u gornjem delu abdomena	povraćanje dijareja	hipertrofija gingive ¹ zamućena peritonealna tečnost ¹

Hepatobilijarni poremećaji				povećenje serumskih transaminaza ¹
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip pruritus	urtikarija	angioedem ¹
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		mijalgija		
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		poliurija	polakiurija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	periferni edem	astenija umor	bol u grudima	

¹ neželjene reakcije iz spontanijh prijava širom sveta iz postmarketinškog praćenja

Opis odabranih neželjenih reakcija

U placebo kontrolisanim kliničkim studijama, incidenca perifernog edema je bila 0,9% sa 10-20 mg lerkanidipina i 0,83% sa placebo. Ova učestalost je dostigla 2% u sveukupnom ispitivanju populacije uključujući dugoročna klinička ispitivanja.

Ne očekuje se neželjeni uticaj lerkanidipina na nivo glukoze u krvi a ni lipida u serumu. Neki dihidropiridini mogu retko dovesti do prekordijalnog bola ili angine pektoris. Veoma retko pacijenti sa već postojećom anginom pektoris mogu doživeti povećanje učestalosti, trajanja ili težine ovih napada. Primećeni su i izolovani slučajevi miokardnog infarkta.

Prijavljiivanje neželjenih reakcija

Prijavljiivanje 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
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Prema postmarketinškom iskustvu, prijavljeni su neki slučajevi predoziranja u opsegu 30-40 mg pa do 800 mg, uključujući izveštaje o pokušaju samoubistva.

Simptomi

Kao kod drugih dihidropiridina, predoziranje može uzrokovati ekscisivnu perifernu vazodilataciju sa značajnom hipotenzijom i refleksnom tahikardijom. Ipak, pri visokim dozama, periferna selektivnost se može izgubiti, dovodeći do bradikardije i negativnog inotropnog efekta. Najčešće neželjene reakcije u vezi sa predoziranjem su bile: hipotenzija, vrtoglavica, glavobolja i palpitacije.

Terapija

Klinički značajna hipotenzija zahteva aktivnu kardiovaskularnu podršku uključujući često praćenje srčane i respiratorne funkcije, elevaciju ekstremiteta i pažnju na zapreminu cirkulišuće tečnosti i izlučivanje urina.

U pogledu prolongiranog farmakološkog dejstva lerkanidipina, neophodan je monitoring kardiovaskularnog statusa od najmanje 24 sata kod pacijenata koji su predozirani. S obzirom da lek ima visok stepen vezivanja

za proteine, dijaliza se ne smatra efektivnom. Pacijenti kod kojih postoji umerena do ozbiljna intoksikacija moraju da se posmatraju sa visokim stepenom nege.

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 snižava ukupni periferni otpor.

Farmakodinamsko dejstvo

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 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 lerkanidipina se uglavnom ostvaruje preko (S)-enantiomera.

Klinička efikasnost i bezbednost

Klinička efikasnost i bezbednost lerkanidipina pri dozi od 10 mg do 20 mg jednom dnevno je ispitivana u dvostruko slepoj, placebom kontrolisanoj kliničkoj studiji (sa 1200 pacijenata koji su primali lerkanidipin i 603 pacijenta koji su primali placebo) i u aktivno kontrolisanim i nekontrolisanim dugoročnim kliničkim studijama sa ukupno 3676 hipertenzivnih pacijenata.

Najviše kliničkih studija je sprovedeno na pacijentima sa blagom do umerenom hipertenzijom (uključujući starije pacijente i pacijente sa dijabetesom), koji su primali samo 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 na pacijentima 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 leka Lercanil dva puta na dan. U dvostruko slepoj, randomizovanoj, kontrolisanoj studiji u poređenju sa placebom kod pacijenata sa izolovanom sistolnom hipertenzijom Lercanil 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 hidrohlorid se kompletno resorbuje nakon oralne primene 10 mg i 20 mg lerkanidipin-hidrohlorida, 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 nivoa u plazmi: vreme postizanja maksimalne koncentracije je isto, maksimalna koncentracija u plazmi i PIK su prosečno za 1,2 puta viši kod (S)-enantiomera, a poluvreme eliminacije ova dva enantiomera je u suštini isto. *In vivo* inter-konverzija enantiomera nije primećena.

Usled visokog stepena metabolizma prvog prolaza, apsolutna bioraspoloživost lerkandipin hidrohlorida nakon oralne primene kod pacijenata sa punim stomakom je oko 10%, a redukovana je na 1/3 kada se primenjuje kod zdravih dobrovoljaca natašte.

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

Distribucija

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

Stepen vezivanja lerkandipina za serumske proteine prelazi 98%. S obzirom da je nivo proteina plazme redukovan kod pacijenata sa teškom renalnom ili hepatičkom disfunkcijom, slobodna frakcija ovog leka može biti povećana.

Biotransformacija

Lerkandipin hidrohlorid 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 eksperimenti na mikrozomima ljudske jetre su pokazali da lerkandipin ispoljava izvestan stepen inhibicije sistema enzima CYP3A4 i CYP2D6 pri koncentracijama 160, odnosno 40 puta višim od onih koje su dostignute pri maksimalnoj koncentraciji u plazmi nakon doze od 20 mg.

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

Eliminacija

Eliminacija se suštinski sprovodi preko biotransformacije.

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 akumulacije nakon ponavljane primene.

Linearnost/nelinearnost

Oralna primena lerkandipin hidrohlorida pokazuje da nivo lerkandipina u plazmi nije direktno proporcionalan doziranju (nelinearna kinetika). Nakon 10, 20 i 40 mg maksimalne koncentracije u plazmi bile su u odnosu 1:3:8, a površina 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.

Dodatne informacije kod posebnih populacija

Kod starijih pacijenata i pacijenata sa blagom do umerenom renalnom disfunkcijom ili blagim do umerenim hepatičkim oštećenjem farmakokinetika lerkandipina pokazuje sličnost sa farmakokinetikom lerkandipina kod pacijenata iz opšte populacije. Pacijenti sa teškom renalnom disfunkcijom ili pacijenti na dijalizi pokazuju veće nivoe leka (za oko 70%). Kod pacijenata sa umerenim do teškim hepatičkim oštećenjem, sistemska bioraspoloživost lerkandipina se verovatno povećava, s obzirom 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 i razvojne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Bezbedonosne 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 genotoksičan i nema dokaza o karcinogenom riziku.

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

Nije bilo dokaza o bilo kakvom teratogenom efektu kod pacova i zečeva, međutim, kod pacova je lerkanidipin pri velikim dozama indukovao pre- i post- implantaciona propadanja i usporavao 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

Jezgro tablete:

Laktoza, monohidrat
celuloza, mikrokristalna
natrijum-skrobglikolat (tip A)
povidon K 30
magnezijum-stearat

Film tablete:

Hipromeloza
talk
titan-dioksid (E 171)
makrogol 6000
gvožđe(III)-oksid (E 172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je neprovidni PVC/aluminijumski blister.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 4 blistera sa po 15 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)

Nema posebnih zahteva za korišćenje, rukovanje i odlaganje.

Svaki neupotrebljeni medicinski proizvod ili otpadni materijal se uništava u skladu sa nacionalnim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

BERLIN-CHEMIE A.MENARINI DISTRIBUTION D.O.O.
Đorđa Stanojevića 14, Beograd-Novi Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03043-18-002

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

Datum prve dozvole: 05.05.2011.

Datum poslednje obnove dozvole: 17.06.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2019