

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

PINOX 10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg lerkanidipin hidrohlorida.
Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Žuta, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta s razdjelnom crtom na jednoj strani.
Razdjelna crta nema namjenu podjele tablete na dvije jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lerkanidipin je indiciran u odraslih za liječenje blage do umjerene esencijalne hipertenzije.

4.2 Doziranje i način primjene

Preporučena doza je 10 mg peroralno jedanput na dan, najmanje 15 minuta prije jela. Doza se može povećati na 20 mg, ovisno o individualnom terapijskom odgovoru bolesnika.

Dozu se preporučuje titrirati postupno, jer može biti potrebno i do 2 sedmice za postizanje najvećeg antihipertenzivnog učinka.

U bolesnika u kojih se pritisak ne može odgovarajuće kontrolirati jednim antihipertenzivom, dobar terapijski učinak se može postići dodavanjem lerkanidipina terapiji blokatorom beta-adrenergičkih receptora (npr. atenolol), diuretikom (npr. hidrohlorotiazid) ili ACE-inhibitorom (npr. kaptopril ili enalapril).

Budući da je krivulja doza-učinak strma s platoom pri dozama od 20 do 30 mg, povećanje djelotvornosti nije vjerojatno prilikom primjene viših doza, ali je zato veća mogućnost nastanka nuspojava.

Starije osobe

Iako farmakokinetički podaci i klinička iskustva ukazuju da u starijih osoba nije potrebno prilagođavati dnevnu dozu, potreban je poseban oprez na početku liječenja lerkanidipinom.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lerkanidipina u djece u dobi do 18 godina nisu ustanovljene.

Bolesnici s poremećajem funkcije jetre ili bubrega

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

Primjena lerkanidipina se ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre te u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 ml/min), uključujući bolesnike podvrgnute hemodijalizi (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Primjena lerkandipin tableta je kontraindicirana:

- u bolesnika preosjetljivih na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.
- u bolesnika s opstrukcijom protoka krvi iz lijeve klijetke
- u bolesnika s neliječenim kongestivnim zatajenjem srca
- u bolesnika s nestabilnom anginom pektoris ili
- unutar mjesec dana nakon infarkta miokarda
- u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre
- u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 ml/min), uključujući bolesnike podvrgnute dijalizi

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lerkandipina i:

- jakih inhibitora CYP3A4 (vidjeti dio 4.5)
- ciklosporina (vidjeti dio 4.5)
- grejpa ili soka od grejpa (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Sindrom bolesnog sinusnog čvora

Lerkandipin je potrebno s posebnim oprezom primjenjivati u bolesnika sa sindromom bolesnog sinusnog čvora (ako nemaju pacemaker).

Disfunkcija lijeve klijetke

Iako kontrolirana ispitivanja hemodinamike nisu pokazala poremećaje ventrikularne funkcije, potreban je oprez kod bolesnika s postojećom disfunkcijom lijeve klijetke.

Ishemijska bolest srca

Pokazalo se da neki dihidropiridini kratkog djelovanja mogu biti povezani s povećanim kardiovaskularnim rizikom u bolesnika s ishemičnom bolešću srca. Iako je lerkandipin dugog djelovanja, potrebno ga je s oprezom primijenjivati u takvih bolesnika.

Neki dihidropiridini mogu u rijetkim slučajevima izazvati prekordijalnu bol ili anginu pektoris. U bolesnika s postojećom anginom pektoris se vrlo rijetko može povećati učestalost, trajanje i intenzitet anginoznih napada. Zabilježeni su pojedinačni slučajevi infarkta miokarda (vidjeti dio 4.8).

Primjena u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre

Lerkandipin je potrebno s posebnim oprezom primjenjivati u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Iako se uobičajene preporučene doze od 10 mg dnevno mogu dobro podnositi, potreban je oprez prilikom povećanja doze na 20 mg. Antihipertenzivni učinak može biti pojačan u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre pa je stoga potrebno razmotriti prilagodbu doziranja.

Primjena lerkandipina se ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, kao ni u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 ml/min), uključujući bolesnike podvrgnute hemodijalizi (vidjeti dio 4.2 i 4.3).

Peritonealna dijaliza

Lerkandipin je povezan s nastankom zamučene peritonealne tekućine u bolesnika na peritonealnoj dijalizi. Do zamućenosti dolazi zbog povećane koncentracije triglicerida u peritonealnoj tekućini. Iako je mehanizam nepoznat, zamućenost obično prolazi ubrzo nakon prestanka primjene lerkandipina. Važno je prepoznati tu povezanost jer se zamučena peritonealna tekućina može pogrešno protumačiti kao infektivni peritonitis s posljedičnom nepotrebnom hospitalizacijom i empirijskom primjenom antibiotika.

Alkohol

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lerkanidipina u djece nisu ustanovljene.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindikacije za istodobnu primjenu

Inhibitori CYP3A4

Poznato je da u metabolizmu lerkanidipina sudjeluje enzim CYP3A4, stoga istodobna primjena inhibitora tog enzima može uticati na metabolizam i eliminaciju lerkanidipina.

Rezultati ispitivanja interakcije sa snažnim inhibitorom CYP3A4 - ketokonazolom su pokazali značajno povećanje koncentracije lerkanidipina u plazmi (petnaesterostruko povećanje AUC i osmerostruko povećanje C_{max} za enantiomer S-lerkanidipin).

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lerkanidipina i CYP3A4 inhibitora (npr. ketokonazola, itrakonazola, ritonavira, eritromicina, troleandomicina, klaritromicina) (vidjeti dio 4.3).

Ciklosporin

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

Tokom istodobne primjene lerkanidipina i ciklosporina primijećene su povećane koncentracije i oba lijeka u plazmi. Ispitivanje provedeno na mladim, zdravim dobrovoljcima je pokazalo da ako se ciklosporin primijeni 3 sata nakon uzimanja lerkanidipina ne dolazi do promjena plazmatske koncentracije lerkanidipina, ali se AUC ciklosporina povećava za 27%. S druge strane, istodobna primjena lerkanidipina i ciklosporina rezultirala je trostrukim povećanjem koncentracije lerkanidipina u plazmi i porastom AUC ciklosporina za 21%.

Grejp ili sok od grejpa

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

Kao i drugi dihidropiridin, lerkanidipin je osjetljiv na grejp ili sok od grejpa koji inhibiraju njegov metabolizam, zbog čega dolazi do porasta sistemske bioraspoloživosti, kao i do povećanog hipotenzivnog učinka.

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Induktori CYP3A4

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni lerkanidipina i induktora CYP3A4 kao što su antikonvulzivni lijekovi (npr. fenitoin, fenobarbital, karbamazepin) i rifampicin, jer antihipertenzivni učinak može biti smanjen te je potrebno kontrolirati krvni pritisak češće nego uobičajeno (vidjeti dio 4.4).

Alkohol

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

Mjere opreza uključujući prilagodbu doze

Supstrati CYP3A4

Potreban je oprez pri istodobnom propisivanju lerkanidipina i drugih supstrata CYP3A4 poput terfenadina, astemizola, antiaritmika klase III kao što su amiodaron, kinidin, sotalol.

Midazolam

Tokom istodobne oralne primjene lerkanidipina u dozi od 20 mg i midazolama u starijih dobrovoljaca, apsorpcija lerkanidipina je bila povećana (za približno 40%), ali je brzina apsorpcije bila smanjena (povećanje t_{max} sa 1,75 na 3 sata). Nije bilo promjena u koncentraciji midazolama.

Metoprolol

Prilikom istodobne primjene lerkandipina s metoprololom (blokator beta receptora) koji se izlučuje uglavnom putem jetre, bioraspoloživost metoprolola ostaje nepromijenjena, dok je bioraspoloživost lerkandipina smanjena za 50%. Taj učinak bi mogao biti posljedica smanjenog protoka krvi kroz jetru zbog djelovanja beta blokatora, a isti je učinak moguć i prilikom primjene drugih lijekova iz ove skupine. Prema tome, lerkandipin se može sa sigurnošću primjenjivati istodobno s blokatorima beta adrenergičkih receptora, uz odgovarajuću prilagodbu doze.

Digoksin

Nije bilo dokaza o farmakokinetičkoj interakciji kod istodobne primjene 20 mg lerkandipina u bolesnika hronično liječenih β -metildigoksinom. Međutim, zabilježen je prosječni porast C_{max} digoksina od 33% dok se AUC i bubrežni klirens nisu značajno promijenili. Bolesnike koji istodobno primaju digoksin treba pažljivo pratiti radi uočavanja znakova toksičnosti digoksina.

Istodobna primjena s drugim lijekovima

Fluoksetin

Ispitivanje interakcije s fluoksetinom (CYP2D6 i CYP3A4 inhibitorom) provedeno na ispitanicima prosječne dobi 65 ± 7 godina nije pokazalo klinički značajne promjene u farmakokinetici lerkandipina.

Cimetidin

Istodobna primjena cimetidina 800 mg na dan i lerkandipina nije značajno uticala na koncentraciju lerkandipina u plazmi, ali je oprez potreban prilikom primjene većih doza jer bi se bioraspoloživost i hipotenzivni učinak lerkandipina mogli povećati.

Simvastatin

Tokom ponavljane istodobne primjene 20 mg lerkandipina 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.

Diuretici i ACE inhibitori

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

Drugi lijekovi koji utiču na krvni pritisak

Kao i za sve antihipertenzivne lijekove, povećan hipotenzivni učinak može biti primijećen kada je lerkandipin primjenjivan s drugim lijekovima koji utječu na krvni pritisak, kao što su alfa-blokatori za liječenje urinarnih simptoma, triciklički antidepresivi, neuroleptici. Nasuprot tome, smanjenje hipotenzivnog učinka može biti primijećeno kod istodobne primjene s kortikosteroidima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lerkandipina u trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogeni učinak (vidjeti dio 5.3), ali je uočen kod drugih spojeva dihidropiridina. Ne preporučuje se koristiti lerkandipin tokom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se lerkandipin/metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Lerkandipin se ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu dostupni klinički podaci o lerkandipinu. Reverzibilne biohemijske promjene u glavi spermija koje mogu poremetiti oplodnju zabilježene su u nekih bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala. U slučajevima kada je ponovljena *in-vitro* oplodnja neuspješna i kad se ne može naći drugo objašnjenje, treba uzeti u obzir blokatore kalcijumskih kanala kao mogući uzrok.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lerkanidipin malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Oprez je ipak potreban jer se mogu pojaviti omaglica, astenija, umor, a u rijetkim slučajevima i somnolencija.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lerkanidipina u dozi od 10-20 mg jednom dnevno procijenjena je u dvostruko slijepim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima (s 1200 bolesnika koji primaju lerkanidipin i 603 bolesnika koji primaju placebo) i u aktivno kontroliranim i nekontroliranim dugotrajnim kliničkim ispitivanjima na ukupno 3676 hipertenzivnih bolesnika koji primaju lerkanidipin.

Najčešće prijavljene nuspojave u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet su: periferni edem, glavobolja, navale crvenila, tahikardija i palpitacije.

Tablični popis nuspojava

U donjoj tablici prikazane su nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i tokom iskustva nakon stavljanja lijeka u promet diljem svijeta, za koje postoji razumna mogućnost uzročne povezanosti, razvrstane prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema.

Za prikaz učestalosti nuspojava korištena je sljedeća podjela:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija organskih sistema	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sistema			preosjetljivost	
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	omaglica	somnolencija sinkopa	
Srčani poremećaji	tahikardija palpitacije		angina pectoris	

Krvožilni poremećaji	navale crvenila	hipotenzija		
Poremećaji probavnog sistema		dispepsija mučnina abdominalna bol gornjeg dijela	povraćanje proljev	hipertrofija gingive ¹ zamućena peritonealna tekućina ¹
Poremećaji jetre i žuči				povećane transaminaze u serumu ¹
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip pruritus	urtikarija	angioedem ¹
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		mialgija		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema		poliurija	polakizurija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	periferni edemi	astenija umor	bol u prsištu	

¹ nuspojave iz spontanijh prijavi diljem svijeta nakon stavljanja lijeka u promet

Opis odabranih nuspojava

U placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima incidencija perifernih edema bila je 0,9% s lerkandipinom 10-20 mg i 0,83% s placebo. Ova učestalost je dostigla 2% u cjelokupnoj praćenoj populaciji uključujući dugotrajna klinička ispitivanja.

Čini se da lerkandipin ne utječe negativno na razinu šećera u krvi ili serumske lipide.

Neki dihidropiridini mogu u rijetkim slučajevima izazvati prekordijalnu bol ili anginu pektoris. Kod postojeće angine pektoris vrlo je rijetko moguće povećanje učestalosti, trajanja i intenziteta bolnih napadaja. U izoliranim slučajevima uoćen je infarkt miokarda.

Prijavlivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavlivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti: putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj se više informacija može dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Nakon stavljanja lerkaniidipina u promet zabilježeni su neki slučajevi predoziranja u rasponu od 30-40 mg sve do 800 mg, uključujući izvještaje o pokušaju samoubojstva.

Simptomi

Kao i kod drugih dihidropiridina, u slučaju predoziranja lerkaniidipinom dolazi do prekomjerne periferne vazodilatacije s naglašenom hipotenzijom i refleksnom tahikardijom. Međutim, kod vrlo visokih doza, može doći do gubitka periferne selektivnosti, uzrokujući bradikardiju i negativni inotropni učinak. Najčešće nuspojave povezane sa slučajevima predoziranja su hipotenzija, omaglica, glavobolja i palpitacije.

Liječenje

Klinički značajna hipotenzija zahtijeva brzu kardiovaskularnu potporu uključujući često praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta te praćenje cirkulacijskog volumena i količine izlaznog urina. S obzirom na produženo farmakološko djelovanje lerkaniidipina, od velike je važnosti praćenje kardiovaskularnog statusa bolesnika tijekom najmanje 24 sata. Kako se lijek snažno veže za proteine, nije vjerojatno da bi dijaliza bila učinkovita. Bolesnici kod kojih se očekuje umjerena do teška intoksikacija trebaju biti praćeni u ustanovama s visokom razinom njege.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: selektivni blokatori kalcijumskih kanala s pretežno vaskularnim djelovanjem; Derivati dihidropiridina.
ATC klasifikacija: C08CA13

Mehanizam djelovanja

Lerkaniidipin je antagonist kalcija iz skupine dihidropiridina koji inhibira prolaz kalcija kroz stanične membrane i njegov ulazak u stanice srčanog i glatkih mišića. Njegov antihipertenzivni učinak je posljedica izravnog relaksirajućeg djelovanja na glatke mišićne krvnih žila pri čemu dolazi do smanjenja ukupnog perifernog otpora.

Farmakodinamički učinci

Iako je njegovo poluvrijeme izlučivanja u plazmi kratko, lerkaniidipin ima produženo antihipertenzivno djelovanje, zbog visokog membranskog particijskog koeficijenta. Zbog visoke vaskularne selektivnosti lerkaniidipin nema negativno inotropno djelovanje.

Budući da vazodilatacijsko djelovanje lerkaniidipina nastupa postupno, u hipertenzivnih bolesnika liječenih lerkaniidipinom vrlo rijetko dolazi do akutne hipotenzije s refleksnom tahikardijom.

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička djelotvornost i sigurnost lerkaniidipina u dozi od 10-20 mg jednom dnevno procijenjena je u dvostruko slijepim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima (s 1200 bolesnika koji primaju

lerkanidipin i 603 bolesnika koji primaju placebo) i u aktivno kontroliranim i nekontroliranim dugotrajnim kliničkim ispitivanjima na ukupno 3676 hipertenzivnih bolesnika.

Većina kliničkih ispitivanja provedena su u bolesnika s blagom do umjerenom esencijalnom hipertenzijom (uključujući starije osobe i dijabetičke bolesnike), koji su primali sam lerkanidipin ili u kombinaciji s ACE inhibitorima, diureticima ili beta blokatorima.

Kao dodatak provedenim kliničkim ispitivanjima koja podržavaju terapijske indikacije provedeno je i malo, nekontrolirano, randomizirano ispitivanje na bolesnicima s teškom hipertenzijom (srednja vrijednost \pm SD dijastoličkog pritiska je bila $114,5 \pm 3,7$ mmHg). Normalizacija krvnog pritiska je postignuta u 40% od 25 bolesnika liječenih s 20 mg lerkanidipina jedanput na dan i u 56% od 25 bolesnika liječenih s 10 mg lerkanidipina dva puta dnevno. U dvostruko slijepom, randomiziranom, kontroliranom, usporednom ispitivanju s placebom u bolesnika s izoliranom sistoličkom hipertenzijom, lerkanidipin je djelotvorno snizio sistolički pritisak od početnih $172,6 \pm 5,6$ mmHg na $140,2 \pm 8,7$ mmHg.

Nije provedeno kliničko ispitivanje u pedijatrijskoj populaciji.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Lerkanidipin hidroklorid se u potpunosti 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 do 3 sata nakon uzete doze.

Oba enantiomera lerkanidipina imaju sličan profil koncentracije u plazmi: vrijeme za postizanje vršne koncentracije u plazmi je jednako, a AUC enantiomera (S) je u prosjeku 1 do 2 puta viši, dok je poluvrijeme eliminacije podjednako za oba enantiomera. Nije primijećena *in vivo* interkonverzija između enantiomera.

Zbog izrazitog metabolizma prvog prolaza, apsolutna bioraspoloživost lerkanidipin hidroklorida nakon peroralne primjene na pun želudac iznosi oko 10%, ali se to smanjuje na 1/3 nakon primjene natašte u zdravih dobrovoljaca.

Bioraspoloživost nakon peroralne primjene lerkanidipina povećava se četverostruko kad se lerkanidipinklorid uzme do 2 sata nakon vrlo masnog obroka. Stoga lerkanidipin treba uzimati prije jela.

Distribucija

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

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

Biotransformacija

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

In vitro ispitivanja s humanim jetrenim mikrosomima su pokazala da lerkanidipin u određenoj mjeri inhibira CYP3A4 i CYP2D6 u koncentracijama 160 odnosno 40 puta većim od vršnih plazmatskih koncentracija nakon primjene doze od 20 mg.

Nadalje, ispitivanja interakcija na ljudima su pokazala da lerkanidipin ne utječe na plazmatsku koncentraciju midazolama, koji je tipični supstrat CYP3A4, ili metoprolola, tipičnog supstrata CYP2D6. Prema tome se, prilikom primjene terapijskih doza lerkanidipina, ne očekuje inhibicija biotransformacije lijekova koji se metaboliziraju putem CYP3A4 i CYP2D6.

Eliminacija

Lerkanidipin se izlučuje pretežno biotransformacijom.

Prosječno poluvrijeme eliminacije iznosi 8 - 10 sati, a terapijska aktivnost traje i do 24 sata zbog visokog stupnja vezanja na membranske lipide. Nakon višekratne primjene lijeka ne dolazi do njegove akumulacije.

Linearnost/Nelinearnost

Nakon peroralne primjene lerkanidipina koncentracija lijeka u plazmi nije direktno proporcionalna primijenjenoj dozi (nelinearna kinetika). Nakon primjene 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. Shodno tome, raspoloživost raste s povećanjem doze.

Dodatne informacije o posebnim populacijama

U starijih osoba te u bolesnika s blagim ili umjerenim poremećajem funkcije jetre ili bubrega, farmakokinetika lerkanidipina je slična onoj u općoj populaciji. U bolesnika s teškim poremećajem funkcije bubrega i u bolesnika ovisnih o hemodijalizi zabilježene su više koncentracije lijeka (oko 70%). U bolesnika s umjerenim ili teškim poremećajem funkcije jetre će se vjerojatno povećati sistemaska bioraspoloživost lerkanidipina jer se lijek u normalnim okolnostima opsežno metabolizira u jetri.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti.

Rezultati farmakoloških ispitivanja neškodljivosti na životinjama pokazali su da lerkanidipin ne djeluje na autonomni nervni sistem, centralni nervni sistem, kao ni na gastrointestinalnu funkciju pri antihipertenzivnim dozama.

Relevantni učinci opaženi u dugotrajnim ispitivanjima na štakorima i psima su bili povezani, izravno ili neizravno, s poznatim učinkom visokih doza antagonista kalcija koji pretežno odražavaju pojačanu farmakodinamičku aktivnost.

Lerkanidipin se nije pokazao genotoksičnim, a nije uočen ni bilo kakav dokaz karcinogenog rizika.

U studijama na štakorima pokazalo se da lerkanidipin nema uticaja na plodnost i opće reproduktivne karakteristike.

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

Visoke doze lerkanidipin hidrohlorida (12 mg/kg/dan) davane tokom poroda su uzrokovale distociju.

Raspodjela lerkanidipina i/ili njegovih metabolita u gravidnih životinja kao i njegovo izlučivanje u majčino mlijeko nisu bili ispitivani.

Metaboliti lerkanidipina nisu bili posebno ispitivani u toksikološkim studijama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Tabletna jezgra

kukuruzni škrob

natrijev škroboglikolat, vrste A
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
celuloza, mikrokristalična
poloksamer 188
natrijev stearilfumarat
makrogol 600

Film ovojnica

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

6.2 Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25⁰ C, u originalnom pakovanju.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

28 (1x28) tableta u PVC/PVDC//Al blisteru.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
04-07.3-2-2557/21 od 06.10.2021. godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

Oktobar, 2021. godine