

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Lercanil 10
10 mg
filmom obložene tablete
lerkanidipin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 10 mg lerkanidipin hidrohlorida (ekvivalentno 9,4 mg lerkanidipina).

Pomoćne supstance sa poznatim dejstvom:

Jedna filmom obložena tableta od 10 mg sadrži 30 mg laktoze monohidrat.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci, vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

10 mg, filmom obložena tableta.

Žute, okrugle, bikonveksne tablete od 6,5 mm, sa diobenom crtom na jednoj strani.

Diobena crta služi samo da se tableta prepolovi radi lakšeg gutanja a ne da se podijeli na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lercanil 10 je indiciran za liječenje blage do umjerene esencijalne hipertenzije kod odraslih.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučeno doziranje je 10 mg oralno jednom dnevno, najmanje 15 minuta prije jela. Doza se može povećati na 20 mg u zavisnosti od odgovora pacijenta.

Doza se titrira postepeno jer može biti potrebno oko 2 sedmice prije nego što maksimalni antihipertenzivni efekat lijeka postane vidljiv.

Neki pacijenti koji ne postižu adekvatnu kontrolu sa jednim antihipertenzivnim lijekom mogu imati koristi od dodavanja Lercanil-a 10 terapiji beta blokatorom (atenololom), diuretikom (hidrohlorotiazidom) ili inhibitorom angiotenzin konvertirajućeg enzima (kaptoprilom ili enalaprilom).

Obzirom da je krivulja odgovora pri dozama od 20-30 mg strma, nije vjerovatno da će se efikasnost poboljšati pri većim dozama, dok se neželjena dejstva mogu povećati.

Stariji pacijenti

Iako farmakokinetički podaci i klinička iskustva sugerišu da nema potrebe prilagođavati dnevne doze, treba se oprezno pristupiti kada se terapija uključuje starijim pacijentima.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i efikasnost Lercanil-a 10 kod djece do 18 godina nisu utvrđene.

Nema dostupnih podataka.

Pacijenti s oštećenjem bubrega ili jetre

Potreban je poseban oprez kada se terapija započinje kod pacijenata sa blagom do umjerenom renalnom ili hepatickom disfunkcijom. Iako ove grupe pacijenata mogu tolerisati uobičajeni preporučeni raspored doziranja, potreban je oprez kod povećanja doze na 20 mg dnevno. Antihipertenzivni efekat može biti pojačan kod pacijenata sa hepatickom insuficijencijom te se posljedično treba razmotriti prilagođavanje doze.

Lercanil 10 je kontraindiciran kod pacijenata sa teškom hepatickom ili renalnom insuficijencijom (GFR<30ml/min), uključujući i pacijente koji su na dijalizi (vidjeti poglavlja 4.3. i 4.4.).

Način primjene

Mjere opreza koje treba poduzeti prije upotrebe ili primjene lijeka:

Lijek treba uzimati ujutro barem 15 minuta prije doručka.

Ovaj lijek ne bi trebalo primjenjivati sa sokom od grejpfruta (vidjeti poglavlja 4.3 i 4.5).

4. 3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci lijeka navedenih u poglavlju 6.1
- Opstrukcija lijevog ventrikularnog pražnjenja (outflow),
- Neliječena kongestivna srčana insuficijencija,
- Nestabilna angina pektoris ili nedavni (u posljednjih mjesec dana) infarkt miokarda,
- Teška oštećenja jetre,
- Teška oštećenja bubrega (GFR <30 ml / min), uključujući pacijente na dijalizi,
- Istovremena primjena sa:
 - jakim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti poglavlje 4.5.);
 - ciklosporinom (vidjeti poglavlje 4.5.);
 - grejpfrutom ili sokom od grejpfruta (vidjeti poglavlje 4.5.).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Sindrom bolesnog sinusa

Lerkanidipin se treba primjenjivati uz oprez kod pacijenata sa sindromom bolesnog sinusa (bez pejsmejkera).

Disfunkcija lijevog ventrikula

Iako hemodinamičke kontrolisane studije nisu otkrile štetan uticaj na funkciju ventrikule, savjetuje se oprez kod pacijenata sa disfunkcijom lijevog ventrikula (LV).

Ishemijska bolest srca

Primijećeno je da neki kratkodjelujući dihidropiridini mogu biti povezani sa povećanim kardiovaskularnim rizikom kod pacijenata sa ishemijskim oboljenjem srca. Iako je lerkanidipin dugodjelujući, savjetuje se oprez kod ove grupe pacijenata.

Neki dihidropiridini mogu rijetko izazvati prekordijalnu bol ili anginu pektoris. Vrlo rijetko pacijenti sa već postojećom anginom pektoris mogu imati učestalije, dugotrajnije ili ozbiljnije napade. Primijećeni su i izolovani slučajevi infarkta miokarda (vidjeti poglavlje 4.8).

Upotreba kod oštećenja bubrega ili jetre

Potreban je poseban oprez kada se terapija započinje kod pacijenata sa blagim do umjerenim renalnim oštećenjem. Iako ove grupe pacijenata mogu tolerisati uobičajenu preporučenu dozu od 10 mg dnevno, potreban je oprez kod povećanja doze na 20 mg dnevno.

Antihipertenzivni efekat može biti pojačan kod pacijenata sa umjerenim hepatičkim oštećenjem i stoga se, posljedično, treba razmotriti prilagođavanje doze.

Lerkanidipin je kontraindiciran kod pacijenata sa teškim hepatičkim ili renalnim oštećenjem (GFR<30ml/min), uključujući i pacijente na dijalizi (vidjeti poglavlja 4.2. i 4.3).

Peritonealna dijaliza

Lerkanidipin je povezan s razvojem zamućenog peritonealnog eluata kod pacijenata na peritonealnoj dijalizi. Zamućenost se javlja zbog povećane koncentracije triglicerida u peritonealnom eluatu. Iako je mehanizam nepoznat, zamućenost se obično smanjuje ubrzo nakon povlačenja lerkanidipina. Ovo je važna odrednica za prepoznavanje s obzirom da se zamućeni peritonealni odljev može zamijeniti sa infektivnim peritonitisom s posljedičnom nepotrebnom hospitalizacijom i empirijskom primjenom antibiotika.

Induktori CYP3A4

Induktori CYP3A4 kao što su antikonvulzivi (npr. fenitoin, karbamazepin) i rifampicin mogu smanjiti nivo lerkandipina u plazmi i stoga i njegova efikasnost može biti manja od očekivane (vidjeti poglavlje 4.5).

Alkohol

Treba izbjegavati alkohol jer može pojačati efekat vazodilatirajućih antihipertenzivnih lijekova (vidjeti poglavlje 4.5).

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima intolerancije na galaktozu, totalnim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Natrijum

Ovaj lijek sadrži natrijum, manje od 1 mmola (23 mg) po jednoj dozi, u osnovi ne sadrži natrijum.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i efikasnost lerkandipina nije dokazana kod djece.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindikacije prilikom istovremene primjene

Inhibitori CYP3A4

Lerkandipin metaboliše CYP3A4 enzim i stoga istovremeno dati inhibitori CYP3A4 mogu uticati na metabolizam i eliminaciju lerkandipina.

Interakcijska studija sa jakim CYP3A4 inhibitorom, ketokonazolom, pokazala je značajno povećanje nivoa lerkandipina u plazmi (15 puta veći AUC i 8 puta veći C_{max} za eutomer S-lerkandipin).

Treba se izbjegavati istovremeno propisivanje lerkandipina sa inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, eritromicin, troleandomicin, klaritromicin) (vidjeti poglavlje 4.3).

Ciklosporin

Nakon istovremene primjene, primijećeno je povećanje nivoa i lerkandipina i ciklosporina u plazmi. Studija provedena na mladim zdravim subjektima je pokazala da kada se ciklosporin daje 3 sata poslije lerkandipina, nivo lerkandipina u plazmi se ne mijenja, a AUC ciklosporina se povećava 27%. Međutim, istovremena primjena lerkandipina sa ciklosporinom je uzrokovala trostruko povećanje nivoa lerkandipina u plazmi i povećanje od 21% AUC ciklosporina.

Ciklosporin i lerkandipin se ne smiju davati istovremeno (vidjeti poglavlje 4.3).

Grejpfrut ili sok od grejpfruta

Kao i ostali dihidropiridini, lerkandipin je osjetljiv na inhibiciju metabolizma grejpfrutom ili sokom od grejpfruta uz posljedično povećanje njegove sistemske raspoloživosti i povećanje hipotenzivnog efekta. Lerkandipin se ne treba uzimati sa grejpfrutom ili sokom od grejpfruta (vidjeti poglavlje 4.3).

Istovremena primjena koja se ne preporučuje

Induktori CYP3A4

Istovremena primjena lerkandipina sa induktorima CYP3A4 kao što su antikonvulzivi (npr. fenitoin, fenobarbital, karbamazepin) i rifampicin se treba odvijati sa oprezom jer antihipertenzivni efekat može biti smanjen, te se krvni pritisak mora provjeravati češće nego obično (vidjeti poglavlje 4.4).

Alkohol

Treba izbjegavati alkohol jer može pojačati efekat vazodilatirajućih antihipertenzivnih lijekova (vidjeti poglavlje 4.4).

Mjere opreza koje uključuju podešavanje doze

Supstrati CYP3A4

Potreban je oprez kada se lerkandipin propisuje istovremeno sa drugim supstratima CYP3A4 kao što je terfenadin, astemizol, klasa III antiaritmika kao što su amiodaron, kinidin, sotalol.

Midazolam

Kada se istovremeno davao oralno u dozi od 20 mg sa midazolamom starijim dobrovoljcima, apsorpcija lerkandipina se povećala (za oko 40%), a brzina apsorpcije smanjila (t_{max} je produženo sa 1,75 na 3 sata). Koncentracija midazolama se nije promijenila.

Metoprolol

Kada se lerkandipin istovremeno primjenjivao sa metoprololom, β blokatorom koji se uglavnom eliminiše putem jetre, bioraspoloživost metoprolola nije bila promijenjena, ali je bioraspoloživost lerkandipina bila smanjena za 50%. Ovaj efekat je vjerovatno uzrokovan smanjenim protokom krvi kroz jetru koji je uzrokovao β blokator i može se pojaviti i sa drugim lijekovima iz ove klase. Stoga se lerkandipin može bezbjedno primijeniti sa β blokatorima ali se doza mora prilagoditi.

Digoxin

Istovremena primjena 20 mg lerkandipina kod pacijenata hronično tretiranih sa β -metildigoksinom nije pokazala farmakokinetičku interakciju. Međutim, uočeno je srednje povećanje C_{max} digoksina za 33%, dok se AUC i renalni klirens nisu značajno promijenili. Pacijenti koji primaju istovremenu terapiju digoksina se trebaju stalno klinički pratiti radi pojave znakova trovanja digoksinom.

istovremena primjena sa drugim lijekovima

Fluoksetin

Interakcijska studija sa fluoksetinom (inhibitor CYP2D6 i CYP3A4) sprovedena na dobrovoljcima dobi od 65 ± 7 godina (medijan \pm s.d.) nije pokazala klinički relevantne promjene u farmokinetici lerkandipina.

Cimetidin

Istovremena primjena cimetidina 800 mg dnevno ne uzrokuje značajne promjene u nivou lerkandipina u plazmi ali je potreban oprez kod većih doza jer se može povećati bioraspoloživost i hipotenzivni efekat lerkandipina.

Simvastatin

Kada se doza od 20 mg lerkandipina u više navrata dala istovremeno sa 40 mg simvastatina, AUC lerkandipina se nije značajno promijenio dok se AUC simvastatina povećao za 56% kao i njegovog aktivnog metabolita β -hidroksiocida za 28%. Nije vjerovatno da su takve promjene od kliničkog značaja. Ne očekuje se interakcija kada se lerkandipin daje ujutro a simvastatin navečer, kao što je i indicirano za ovaj lijek.

Diuretici i ACE inhibitori

Lerkandipin se bezbjedno daje sa diureticima i ACE inhibitorima.

Ostali lijekovi koji utiču na krvni pritisak

Kao i kod svih antihipertenzivnih lijekova, može se primijetiti povećan hipotenzivni učinak kada se lerkandipin daje s drugim lijekovima koji utiču na krvni pritisak, poput alfa blokatora za liječenje urinarnih simptoma, tricikličkih antidepressiva, neuroleptika. S druge strane, može se primijetiti smanjenje hipotenzivnog efekta uz istovremenu primjenu kortikosteroida.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o upotrebi lerkandipina kod trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogene efekte (vidjeti poglavlje 5.3), ali su primijećeni kod drugih dihidropiridinskih spojeva. Lercanil 10 se ne preporučuje u trudnoći i kod žena koje su u rodnoj dobi a koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato da li se lerkandipin / metaboliti izlučuju u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad / dojenčad. Lercanil 10 se ne smije koristiti tokom dojenja.

Plodnost

Nisu dostupni klinički podaci o lerkandipinu. Kod nekih bolesnika liječenih blokatorima kanala zabilježene su reverzibilne biohemijske promjene u glavi spermatozoida koje mogu oslabiti plodnost. U slučajevima kada ponovljena in vitro oplodnja nije uspješna i gdje se ne može naći drugo objašnjenje, treba razmotriti mogućnost blokatora kalcijevih kanala kao uzroka.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Lercanil 10 ima neznatan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama. Ipak, potreban je oprez jer se može pojaviti vrtoglavica, astenija, iscrpljenost i rijetko pospanost.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lerkandipina u dozi od 10-20 mg jednom dnevno procijenjena je u dvostruko slijepim, placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima (sa 1200 pacijenata koji su primali lerkandipin i 603 pacijenta koji su primali placebo) i u aktivno kontrolisanim i nekontrolisanim dugoročnim kliničkim ispitivanjima na ukupno 3676 bolesnika s hipertenzijom koji primaju lerkandipin.

Najčešće prijavljena neželjena dejstva u kliničkim ispitivanjima i u iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet jesu: periferni edem, glavobolja, crvenilo, tahikardija i palpitacije.

Tabelarni popis neželjenih dejstava

U tabeli ispod su navedena neželjena dejstva prijavljena u kliničkim ispitivanjima i prema iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet, širom svijeta, a za koje postoji razumna uzročno-posljedična veza. Neželjena dejstva su navedena prema MedDRA sistemu organskih klasa i prema učestalosti: veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje česta ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$); rijetka ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$); veoma rijetka ($< 1/10,000$), nepoznata (frekvencija se ne može odrediti na osnovu dostupnih podataka). U svakoj grupi učestalosti, primijećena neželjena dejstva su prikazana prema opadajućoj ozbiljnosti.

MedDRA sistem organskih klasa	Česta	Manje česta	Rijetka	Nepoznata
Poremećaji imunog sistema			Preosjetljivost	
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Vrtoglavica	Somnolencija Sinkopa	
Srčani poremećaji	Tahikardija, Palpitacija		Angina pectoris	
Vaskularni poremećaji	Rumenilo lica	Hipotenzija		
Gastrointestinalni poremećaji		Dispepsija, Mučnina, Bol u gornjem dijelu abdomena	Povraćanje, Dijareja	Hipertrofija gingive ¹ Zamućenje peritonealnog eluata ¹
Hepatobilijarni poremećaji				Povećanje transaminaza u serumu ¹
Poremećaji kože i subkutanog tkiva		Osip Pruritus	Urtikarija	Angioedem ¹
Muskuloskeletalni poremećaji i poremećaji vezivnog tkiva		Mijalgija		
Renalni i urinarni poremećaji		Poliurija	Benigno idiopatsko učestalo	

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Periferni edem	Astenija, Iscrpljenost	mokrenje Bol u grudima	
--	----------------	------------------------	---------------------------	--

¹neželjena dejstva iz spontanog izvještavanja nakon stavljanja u promet na tržišta širom svijeta

Opis odabranih neželjenih dejstava

U kliničkim ispitivanjima kontrolisanim placebom, učestalost perifernih edema bila je 0,9% kod lerkandipina 10-20 mg i 0,83% kod placeba. Ova učestalost dostigla je 2% u ukupnoj populaciji studije, uključujući dugotrajna klinička ispitivanja.

Čini se da Lerkandipin ne djeluje nepovoljno na nivo šećera u krvi ili nivo masti u serumu.

Neki dihidropiridini mogu rijetko dovesti do prekordijalnog bola ili angine pektoris. Vrlo rijetko pacijenti sa već postojećom anginom pektoris mogu imati učestalije, dugotrajnije ili ozbiljnije napade. Primijećeni su i izolovani slučajevi infarkta miokarda.

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva 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 dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove. 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

Tokom postmarketinškog iskustva sa lerkandipinom, prijavljeni su neki slučajevi predoziranja u rasponu od 30-40 mg do 800 mg, uključujući izvještaje o pokušaju samoubistva.

Simptomi

Kao i kod ostalih dihidropiridina, predoziranje može uzrokovati preveliku perifernu vazodilataciju sa izraženom hipotenzijom i refleksnom tahikardijom. Međutim, pri vrlo visokim dozama može se izgubiti periferna selektivnost, što izaziva bradikardiju i negativan inotropni učinak. Najčešća neželjena dejstva povezana sa slučajevima predoziranja bila su hipotenzija, vrtoglavica, glavobolja i palpitacije.

Tretman

Klinički značajna hipotenzija zahtijeva aktivnu kardiovaskularnu podršku, uključujući učestalo praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta i pojačan nadzor volumena cirkulirajuće tečnosti i izlučivanja urina. S obzirom na produženi farmakološki efekat lerkandipina, od ključne je važnosti pratiti kardiovaskularni status pacijenta koji se predozirao, najmanje 24 sata. Budući da proizvod ima visok afinitet vezanja za proteine, dijaliza vjerovatno neće biti učinkovita. Pacijenti, kod kojih se predviđa umjerena do teška intoksikacija trebaju biti pod intenzivnom njegom.

5. FARAMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Selektivni blokatori kalcijumskih kanala sa pretežno vaskularnim djelovanjem - derivati dihidropiridina

ATC: C08CA13

Mehanizam djelovanja

Lerkandipin je antagonist kalcijuma iz dihidropiridinske grupe i sprječava transmembranski inluks kalcijuma u srčane i glatke mišiće. Njegov mehanizam antihipertenzivnog djelovanja je takav da ima direktno opuštajući efekat na vaskularne glatke mišiće i tako smanjuje ukupnu perifernu rezistenciju.

Farmakodinamički efekat

Uprkos svom kratkom farmakokinetičkom poluživotu u plazmi, lerkandipin ima produženu antihipertenzivnu aktivnost zbog svog dugotrajnog učinka na receptoru i staničnoj membrani i nema negativan inotropni učinak zbog svoje visoke vaskularne selektivnosti.

Zbog postupnog vazodilatacijskog djelovanja Lercanil-a 10, vrlo su rijetko zabilježeni slučajevi akutne hipotenzije s refleksnom tahikardijom kod hipertenzivnih pacijenata.

Što se tiče drugih asimetričnih 1,4-dihidropiridina, antihipertenzivna aktivnost lerkandipina je efikasna uglavnom zbog svojih (S)-enantiomera.

Klinička efikasnost i sigurnost

Klinička efikasnost i sigurnost lerkandipina u dozi od 10 - 20 mg jednom dnevno ocijenjena je u dvostruko slijepim, placebo kontrolisanim kliničkim studijama (sa 1200 pacijenata koji su primali lerkandipin i 603 pacijenta koji su primali placebo) te u dugotrajnim aktivno kontrolisanim i nekontrolisanim kliničkim studijama na ukupno 3676 pacijenata sa hipertenzijom.

Većina kliničkih studija provedena je kod pacijenata sa blagom do umjerenom esencijalnom hipertenzijom (uključujući pacijente starije životne dobi i dijabetičare), koji su primali samo lerkandipin ili lerkandipin u kombinaciji sa ACE inhibitorima, diureticima ili beta - blokatorima.

Uz kliničke studije provedene radi podrške terapijskih indikacija, urađena je još jedna mala nekontrolisana ali randomizirana studija na pacijentima sa teškom hipertenzijom (medijan \pm SD dijastolički krvni pritisak $114,5 \pm 3,7$ mmHg) i pokazala je da se pritisak normalizovao kod 40% od 25 pacijenata koji su primali 20 mg jednom dnevno i 56% od 25 pacijenata koji su primali 10 mg Lercanil-a 10 dva puta dnevno. U dvostruko-slijepoj, randomiziranoj, kontrolisanoj studiji naspram placeba na pacijentima sa izolovanom sistoličkom hipertenzijom, Lercanil 10 je bio efikasan u smanjenju sistoličkog krvnog pritiska sa medijanom početnih vrijednosti od $172,6 \pm 5,6$ mmHg na $140,2 \pm 8,7$ mmHg.

Pedijatrijska populacija

Kliničke studije nisu provedene među pedijatrijskom populacijom.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Lercanil 10 se u potpunosti apsorbuje nakon oralne primjene 10-20 mg, a maksimalne koncentracije u plazmi, $3,30$ ng/ml \pm $2,09$ s.d. odnosno $7,66$ ng/ml \pm $5,90$ s.d., se dostižu oko 1,5-3 sata nakon primjene.

Dva enantiomera lerkandipina pokazuju slične koncentracije u plazmi: vrijeme za dostizanje maksimalne koncentracije u plazmi je isto, maksimalna koncentracija u plazmi i AUC su, u prosjeku, 1,2 puta veće kod (S) enantiomera i poluživoti eliminacije dva enantiomera su u biti isti. Nije primijećena „in vivo“ interkonverzija enantiomera.

Zbog visokog metabolizma prvog prolaza, apsolutna bioraspodjelivost Lercanil-a 10 datog oralno pacijentima koji su jeli iznosi oko 10% iako je smanjena na 1/3 kada je lijek dat zdravim dobrovoljcima natašte.

Oralna raspoloživost lerkandipina se četverostruko povećava kada se lerkandipin HCl uzme do 2 sata nakon masnog obroka. Stoga se Lerkandipin HCl treba uzimati prije jela.

Distribucija

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

Lerkandipin se veže za proteine u serumu preko 98%. Pošto je nivo proteina u plazmi smanjen kod pacijenata sa teškom renalnom ili hepatičkom disfunkcijom, može se povećati slobodna frakcija lijeka.

Biotransformacija

Lercanil 10 se uveliko metabolizira putem CYP3A4. Nije pronađen izvorni lijek u urinu ili fekalijama. Većinom se transformiše u neaktivne metabolite i oko 50% doze se izluči urinom.

„In vitro“ eksperimenti sa mikrosomima ljudske jetre su pokazali da lerkandipin pokazuje određeni nivo inhibicije CYP3A4 i CYP2D6 u koncentracijama od 160 odnosno 40 puta većim od onih dosegnutih kod maksimalnih vrijednosti u plazmi nakon doze od 20 mg.

Nadalje, interakcijske studije na ljudima su pokazale da lerkandipin nije izmijenio nivo midazolama u plazmi, tipičnog supstrata CYP3A4 ili metoprolola, tipičnog supstrata CYP2D6. Stoga se ne očekuje inhibicija biotransformacije lijekova metaboliziranih CYP3A4 i CYP2D6 zbog primjene Lercanil-a 10 pri terapijskim dozama.

Eliminacija

Eliminacija se uglavnom odvija putem biotransformacije.

Prosječan poluživot eliminacije iznosi 8-10 sati i terapijska aktivnost traje 24 sata zbog velikog vezivanja za lipidne membrane. Nije primijećena akumulacija pri ponovljenim dozama.

Linearnost/ nelinearnost

Oralna primjena Lercanil-a 10 dovodi do nivoa lerkandipina u plazmi koji nisu direktno proporcionalni dozi (nelinearna kinetika). Nakon 10, 20 ili 40 mg, primijećene maksimalne koncentracije u plazmi su bile omjera 1:3:8 i područja ispod plazmatske krivulje koncentracija-vrijeme su bile u omjeru 1:4:18 što sugerira progresivno zasićenje metabolizma prvog prolaza. Shodno tome, raspoloživost se povećava sa dozom.

Posebne populacije

Kod starijih pacijenata i pacijenata sa blagom do umjerenom renalnom ili hepatičkom disfunkcijom, farmakokinetika lerkandipina je bila slična kao ona primijećena kod generalne populacije. Pacijenti sa teškom renalnom disfunkcijom i pacijenti na dijalizi su imali više nivoe lijeka (oko 70%). Kod pacijenata sa umjerenom do teškom hepatičkom insuficijencijom, sistemska bioraspoloživost lerkandipina će se vjerovatno povećati jer se lijek uglavnom metabolizira putem jetre.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne pokazuju posebnu opasnost za ljude na temelju konvencionalnih studija farmakologije sigurnosti, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti, kancerogenosti, toksičnosti na reprodukciju.

Sigurnosne farmakološke studije na životinjama nisu pokazale djelovanje na autonomni nervni sistem, centralni nervni sistem ili gastrointestinalnu funkciju pri antihipertenzivnim dozama.

Relevantni efekti primijećeni u dugoročnim studijama na pacovima i psima su bili direktno ili indirektno povezani sa poznatim efektima visokih doza Ca-antagonista, uglavnom pokazujući pretjeranu farmakodinamičku aktivnost.

Lerkandipin nije genotoksičan i nije pokazao kancerogeni rizik.

Lerkandipin nije uticao na plodnost i opštu reprodukciju kod pacova.

Ispitivanja na pacovima i zečevima nisu pokazala teratogene efekte. Međutim, lerkandipin je u visokim dozama kod pacova uzrokovao pred- i post- gubitke implantata i zaostatak u razvoju fetusa.

Kada se daje u velikim dozama (12 mg/kg/dan) tokom trudova, lerkandipin hidrohlorid uzrokuje distociju (težak porod).

Nije istražena distribucija lerkandipina i/ili njegovih metabolita kod skotnih životinja i njegov prelazak u majčino mlijeko.

Metaboliti nisu ispitivani pojedinačno u toksičnim studijama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Tabletno jezgro:

Laktoza monohidrat

Mikrokristalna celuloza

Natrij škrob glikolat

Povidon K30

Magnezij stearat

Mikstura film ovojnice:

Hipromeloza

Talk

Titanijum dioksid (E171)

Makrogol 6000

Željezo oksid (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Čuvati u originalnom pakovanju, zaštićeno od svjetlost.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Aluminijumski/prozirni PVC blisteri.

Pakovanje od 28, 60 i 90 filmom obloženih tableta*.

28 filmom obloženih tableta (2 blistera po 14 filmom obloženih tableta).

60 filmom obloženih tableta (4 blistera po 15 filmom obloženih tableta).

90 filmom obloženih tableta (9 blistera po 10 filmom obloženih tableta).

*Nisu sva pakovanja na tržištu.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Svaki neiskorišten lijek se treba odlagati u skladu sa lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Berlin-Chemie AG

Glienicker Weg 125,

12 489 Berlin

Njemačka

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Berlin-Chemie AG

Glienicker Weg 125,

12 489 Berlin

Njemačka

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

Berlin-Chemie / Menarini BH d.o.o

Hasana Brkića 2/II

71 000 Sarajevo

Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Lercanil 10, 28x10mg, filmom obložene tableta: 04-07.3-2-6212/22 od 11.04.2024.

Lercanil 10, 60x10mg, filmom obložene tableta: 04-07.3-2-6213/22 od 11.04.2024.

Lercanil 10, 90x10mg, filmom obložene tableta: 04-07.3-2-6214/22 od 11.04.2024.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA:

11.04.2024.