

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

PINOX 10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg lerkanidipinklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

PINOX 10 mg filmom obložene tablete su žute, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete promjera 6,7 mm s urezom na jednoj strani. Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

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 tjedna za postizanje najvećeg antihipertenzivnog učinka.

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

Budući da je krivulja doza-odgovor strma s platoonom 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 kliničko iskustvo ukazuju da u starijih osoba nije potrebno prilagođavati dnevnu dozu, potreban je poseban oprez na početku liječenja lerkanidipinom.

Pedijatrijska populacija

S obzirom da ne postoje klinička iskustva o primjeni lerkanidipina u bolesnika mlađih od 18 godina, njegova primjena u djece i adolescenata se ne preporučuje.

Bolesnici s poremećajem funkcije jetre ili bubrega

Potreban je poseban oprez prilikom primjene lerkandipina 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 lerkandipina je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre te u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR <30 ml/min), uključujući bolesnike podvrgnute dijalizi (vidjeti dio 4.3. i 4.4.).

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Lijek treba, po mogućnosti, uzeti ujutro najmanje 15 minuta prije doručka.

Ovaj lijek se ne smije primijeniti sa sokom od grejpa (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

4.3. Kontraindikacije

Primjena lerkandipin tableta je kontraindicirana:

- u bolesnika preosjetljivih na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- u bolesnika s opstrukcijom protoka krvi iz lijeve klijetke
- u bolesnika s neliječenim kongestivnim zatajenjem srca
- u bolesnika s nestabilnom anginom pektoris ili nedavnim infarktom miokarda (unutar mjesec dana)
- u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR <30 ml/min), uključujući bolesnike podvrgnute dijalizi
- u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

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 uporabi

Sindrom bolesnog sinusnog čvora

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

Disfunkcija lijeve klijetke

Premda hemodinamička kontrolirana ispitivanja nisu pokazala oštećenje ventrikularne funkcije, potreban je oprez kod postojeće disfunkcije 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 lerkandipin ima produljeno djelovanje, potrebno ga je s oprezom primjenjivati 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 ili težina anginoznih napada. Zabilježeni su pojedinačni slučajevi infarkta miokarda (vidjeti dio 4.8.).

Primjena u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre

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

Primjena lerkanidipina je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, kao i u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR <30 ml/min), uključujući bolesnike podvrgnute hemodijalizi (vidjeti dijelove 4.2. i 4.3.).

Peritonealna dijaliza

Lerkanidipin je povezan s nastankom zamućene 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 lerkanidipina. Važno je prepoznati tu povezanost jer se zamućena peritonealna tekućina može pogrešno protumačiti kao infektivni peritonitis s posljedičnom nepotrebnom hospitalizacijom i empirijskom primjenom antibiotika.

Induktori CYP3A4

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

Alkohol

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

PINOX sadrži natrij.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

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 ili induktora tog enzima može utjecati na metabolizam i eliminaciju lerkanidipina.

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

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

Ciklosporin

Nakon istodobne primjene primijećene su povećane koncentracije i lerkanidipina i ciklosporina 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 lerkandipina u plazmi i porastom AUC ciklosporina za 21%. Ciklosporin i lerkandipin se ne smiju istodobno primjenjivati (vidjeti dio 4.3.).

Grejp ili sok od grejpa

Kao i kod drugih dihidropiridina, grejp ili sok od grejpa inhibira metabolizam lerkandipina, s posljedičnim porastom njegove sistemske bioraspoloživosti i pojačanim hipotenzivnim učinkom. Lerkandipin se ne smije uzimati sa sokom od grejpa (vidjeti dio 4.3.).

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Induktori CYP3A4

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni lerkandipina 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 tlak češće nego uobičajeno (vidjeti dio 4.4.).

Alkohol

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

Mjere opreza uključujući prilagodbu doze

Supstrati CYP4A4

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

Midazolam

Pri istodobnoj primjeni u dozi od 20 mg s peroralnim midazolamom u starijih dobrovoljaca, apsorpcija lerkandipina je bila povećana (za približno 40%) i brzina apsorpcije bila je smanjena (t_{max} je odgođen sa 1,75 na 3 sata). Koncentracija midazolama je ostala nepromijenjena.

Metoprolol

Kad se lerkandipin primjenjivao istodobno s metoprololom, β -blokatorom koji se izlučuje uglavnom putem jetre, bioraspoloživost metoprolola ostala je nepromijenjena, dok je bioraspoloživost lerkandipina smanjena za 50%. Taj učinak može biti posljedica smanjenog protoka krvi kroz jetru zbog djelovanja β -blokatora, a isti je učinak moguć i kod primjene drugih lijekova iz ove skupine. Prema tome, lerkandipin se može bez opasnosti primjenjivati istodobno s blokatorima β -adrenergičkih receptora, ali može biti potrebno prilagoditi dozu.

Digoksin

Nije bilo dokaza o farmakokinetičkoj interakciji kod istodobne primjene 20 mg lerkandipina u bolesnika kronično 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 (inhibitorom CYP2D6 i CYP3A4) koje je provedeno na dobrovoljcima u dobi 65 ± 7 godina (srednja vrijednost \pm s.d.), nije pokazalo klinički značajne promjene farmakokinetike lerkandipina.

Cimetidin

Istodobna primjena cimetidina u dnevnoj dozi od 800 mg i lerkandipina ne dovodi do značajnih promjena razina lerkandipina u plazmi, ali potreban je oprez kod viših doza budući da bioraspoloživost lerkandipina i njegov hipotenzivan učinak mogu biti povećani.

Simvastatin

Kod opetovane primjene 20 mg lerkanidipina i 40 mg simvastatina, AUC lerkanidipina nije se značajno promijenio, dok se AUC simvastatina povećao za 56%, a AUC njegovog aktivnog metabolita β -hidroksikiseline za 28%. Malo je vjerojatno da su te promjene klinički značajne. Ne očekuje se pojava interakcije kad se lerkanidipin uzima ujutro, a simvastatin navečer, prema preporukama za navedene lijekove.

Diuretici i ACE inhibitori

Primjena lerkanidipina s diureticima i ACE inhibitorima pokazala se sigurnom.

Drugi lijekovi koji utječu na krvni tlak

Kao i za sve antihipertenzivne lijekove, povećan hipotenzivni učinak može biti primijećen kada je lerkanidipin primjenjivan s drugim lijekovima koji utječu na krvni tlak, kao što su alfa-blokatori za liječenje urinarnih simptoma, triciklički antidepressivi, 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 lerkanidipina u trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogeni učinak (vidjeti dio 5.3.), ali je uočen kod drugih spojeva dihidropiridina. Ne preporučuje se koristiti lerkanidipin tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se lerkanidipin/metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Lerkanidipin se ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu dostupni klinički podaci o lerkanidipinu. Reverzibilne biokemijske 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 kalcijevih kanala kao mogući uzrok.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lerkanidipin malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Međutim, potreban je oprez prilikom njegove primjene jer može uzrokovati omaglicu, asteniju, umor te rijetko somnolenciju.

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 tijekom iskustva nakon stavljanja lijeka u promet diljem svijeta, za koje postoji razumna mogućnost uzročne povezanosti, razvrstane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i prema učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$),

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost	
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	omaglica	somnolencija, sinkopa	
Srčani poremećaji	tahikardija, palpitacije		angina pectoris	
Krvožilni poremećaji	navale crvenila	hipotenzija		
Poremećaji probavnog sustava		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 sustava i vezivnog tkiva		mialgija		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		poliurija	polakizurija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	periferni edem	astenija, umor	bol u prsištu	

¹ nuspojave iz spontanijh prijava 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 placebom. 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 pectoris. Kod postojeće angine pectoris vrlo je rijetko moguće povećanje učestalosti, trajanja i intenziteta bolnih napadaja. U izoliranim slučajevima uočen je infarkt miokarda.

Prijavlivanje sumnji na nuspojavu

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

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

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

4.9. Predoziranje

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena su neki slučajevi predoziranja u rasponu od 30-40 mg sve do 800 mg lerkandipina, uključujući izvještaje o pokušaju samoubojstva.

Simptomi

Kao i kod drugih dihidropiridina, u slučaju predoziranja lerkandipinom 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 produljeno farmakološko djelovanje lerkandipina, 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 kalcijevih kanala s primarno vaskularnim učincima, derivati dihidropiridina, ATK oznaka: C08CA13

Mehanizam djelovanja

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

Farmakodinamički učinci

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

Budući da vazodilatacijsko djelovanje lerkandipina nastupa postupno u hipertenzivnih bolesnika liječenih lerkandipinom rijetko dolazi do akutne hipotenzije s refleksnom tahikardijom.

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička djelotvornost i sigurnost lerkandipina u dozi od 10-20 mg jednom dnevno procijenjena je u dvostruko slijepim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima (s 1200 bolesnika koji primaju lerkandipin 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 lerkandipin ili u kombinaciji s ACE inhibitorima, diureticima ili beta blokatorima.

Kao dodatak provedenim kliničkim ispitivanjima koja podržavaju terapijske indikacije provedeno je i malo nekontrolirano, ali randomizirano ispitivanje na bolesnicima s teškom hipertenzijom (srednja vrijednost \pm SD dijastoličkog tlaka bila je $114,5 \pm 3,7$ mmHg). Normalizacija tlaka 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, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju na bolesnicima s izoliranom sistoličkom hipertenzijom lerkanidipin je djelotvorno snizio sistolički tlak 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 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, vršna koncentracija u plazmi i AUC su u prosjeku 1,2 puta veći kod (S)-enantiomera, a poluvrijeme eliminacije je jednako za oba enantiomera. Nije primijećena *in vivo* interkonverzija između enantiomera.

Zbog izrazitog metabolizma prvog prolaza, apsolutna bioraspoloživost lerkanidipinklorida 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 PINOX 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 razine bjelančevina u plazmi smanjene, u bolesnika s teškim poremećajem funkcije bubrega ili jetre, slobodna frakcija lijeka se može povećati.

Biotransformacija

Lerkanidipin se opsežno metabolizira djelovanjem CYP3A4 pa se osnovna tvar 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 u ljudi su pokazala da lerkanidipin ne utječe na plazmatsku koncentraciju midazolama tipičnog supstrata CYP3A4, ili metoprolola, tipičnog supstrata CYP2D6. Prema tome se prilikom primjene terapijskih doza ne očekuje inhibicija biotransformacije lijekova koji se metaboliziraju putem CYP3A4 i CYP2D6.

Eliminacija

Lerkanidipin se izlučuje nakon biotransformacije.

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 oralne primjene lerkandipina 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 AUC u omjeru 1:4:18 što ukazuje na zasićenje metabolizma prvog prolaska. Stoga, 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 lerkandipina je slična onoj u općoj populaciji. U bolesnika s teškim poremećajem funkcije bubrega i u bolesnika ovisnih o dijalizi zabilježene su više koncentracije lijeka (oko 70%). U bolesnika s umjerenim ili teškim poremećajem funkcije jetre će se vjerojatno povećati sistemska bioraspoloživost lerkandipina 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 lerkandipin ne djeluje na autonomni živčani sustav, središnji živčani sustav kao ni na gastrointestinalnu funkciju pri antihipertenzivnim dozama.

Relevantni učinci, uočeni u studijama s višekratnom, dugoročnom primjenom u štakora i pasa bili su izravno ili neizravno u vezi s poznatim učincima velikih doza Ca-antagonista preko kojih se reflektira pretjerana farmakodinamska aktivnost.

Lerkandipin se nije pokazao genotoksičnim, a ne postoje ni dokazi karcinogenog rizika.

U studijama na štakorima pokazalo se da lerkandipin nema utjecaja na plodnost i opće reproduktivne karakteristike.

Nije bilo dokaza ni o bilo kakvom teratogenom učinku u štakora i kunića; jedino je u štakora, kod velikih doza lerkandipina, došlo do pred- i postimplantacijskih gubitaka, kao i usporenog razvoja fetusa. Lerkandipin hidroklorid je u velikim dozama (12 mg/kg/dan) tijekom partusa izazivao distociju.

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

Metaboliti lerkandipina nisu bili posebno ispitivani u toksikološkim studijama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

kukuruzni škrob

natrijev škroboglikolat, vrste A

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

celuloza, mikrokristalična

poloksamer 188

natrijev stearyl fumarat

makrogol 600

Film ovojnica:

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

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 ili 56 tableta u PVC/PVDC//Al blisteru.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-259619737

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. travnja 2009.
Datum posljednje obnove odobrenja: 12. studeni 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18.03.2021.