

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Lercanil 10 mg filmom obložene tablete

Lercanil 20 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lercanil 10 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg lerkanidipinklorida (što odgovara 9,4 mg lerkanidipina).

Lercanil 20 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg lerkanidipinklorida (što odgovara 18,8 mg lerkanidipina).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna Lercanil 10 mg filmom obložena tableta sadrži 30 mg laktoza hidrata.

Jedna Lercanil 20 mg filmom obložena tableta sadrži 60 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

10 mg filmom obložena tableta

Žuta, okrugla, bikonveksna tableta s urezom na jednoj strani, promjera 6,5 mm. Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

20 mg filmom obložena tableta

Ružičasta, okrugla, bikonveksna tableta s urezom na jednoj strani, promjera 8,5 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena dnevna doza iznosi 10 mg i uzima se kroz usta najmanje 15 minuta prije jela; doza se može povećati do 20 mg na dan ovisno o individualnom odgovoru na liječenje.

Povećanje doze treba biti postupno jer najveći antihipertenzivni učinak lijeka nastaje nakon 2 tjedna uzimanja lijeka.

U nekih se bolesnika neadekvatna monoterapija određenim antihipertenzivom može poboljšati dodavanjem Lercanila β -adrenergičkom blokatoru (atenololu), diuretikumu (hidroklorotiazidu) ili ACE inhibitoru (kaptopril ili enalapril).

Budući da je krivulja doza-učinak strma, s maksimumom pri dozama od 20-30 mg, nije vjerojatno da će se daljnjim povećanjem doze povećati i učinak lijeka. Raste, međutim, mogućnost pojave nuspojava.

Starije osobe

Iako farmakokinetički podaci i klinička iskustva upućuju da nije potrebno prilagoditi dnevnu dozu, potreban je poseban oprez na početku liječenja starijih osoba.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre

Potreban je poseban oprez pri liječenju osoba s blago ili umjereno narušenom funkcijom bubrega ili jetre. Iako te skupine bolesnika mogu dobro podnositi uobičajene preporučene doze, potreban je oprez kod povećanja dnevne doze na 20 mg. U bolesnika s narušenom funkcijom jetre može se povećati antihipertenzivni učinak, pa treba razmotriti prilagodbu doze.

Lercanil je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ili u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 ml/min), uključujući bolesnike podvrgnute dijalizi (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Lercanila u djece u dobi do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije primjene lijeka:

- 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

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Opstrukcija izlaznog dijela lijeve klijetke.
- Neliječeno kongestivno zatajenje srca.
- Nestabilna angina pektoris ili nedavni infarkt miokarda (unutar mjesec dana).
- Teško oštećenje funkcije jetre.
- Teško oštećenje funkcije bubrega (GFR < 30 ml/min), uključujući bolesnike podvrgnute dijalizi.
- Istodobna primjena sa:
 - snažnim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5),
 - ciklosporinom (vidjeti dio 4.5),
 - grejpom ili sokom od grejpa (vidjeti dio 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sindrom bolesnog sinusnog čvora

Lercanidipin je potrebno s oprezom primjenjivati u bolesnika sa sindromom bolesnog sinusnog čvora (ako nije ugrađen električni stimulator - pacemaker).

Disfunkcija lijeve klijetke

Premda hemodinamička kontrolirana ispitivanja nisu pokazala oštećenje ventrikularne funkcije, potreban je oprez kod postojeće disfunkcije lijeve klijetke.

Ishemijska bolest srca

Za neke dihidropiridine kratkog djelovanja navodi se da bi mogli biti povezani s povećanim kardiovaskularnim rizikom u bolesnika s ishemijskom bolesti srca. Iako je lercanidipin dugog djelovanja, u takvih je bolesnika potreban oprez. Neki dihidropiridini mogu u rijetkim slučajevima izazvati prekordijalnu bol ili anginu pektoris. U bolesnika s postojećom anginom pektoris vrlo rijetko se može povećati učestalost, trajanje i intenzitet anginoznih napada. U izoliranim slučajevima uočen je infarkt miokarda (vidjeti dio 4.8).

Primjena kod oštećene funkcije bubrega ili jetre

Poseban oprez potreban je na početku liječenja bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Iako se uobičajene preporučene doze od 10 mg dnevno mogu dobro podnositi, pri povećanju dnevne doze na 20 mg potreban je oprez. Antihipertenzivni učinak može biti pojačan u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, pa treba razmotriti prilagodbu doze.

Lerkanidipin je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ili 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 alkohol jer može pojačati učinak vazodilatacijskih antihipertenzivnih lijekova (vidjeti dio 4.5).

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

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 enzim CYP3A4 metabolizira lerkanidipin te stoga istodobna primjena inhibitora CYP3A4 može utjecati na metabolizam i izlučivanje lerkanidipina. Rezultati ispitivanja interakcije sa snažnim inhibitorom CYP3A4, ketokonazolom, pokazali su znatno povišenje razine lerkanidipina u plazmi (15 puta viši AUC i osmerostruko povećanje C_{max} za enantiomer S-lerkanidipin).

Potrebno je izbjegavati istodobno propisivanje lerkanidipina s inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, eritromicin, troleandomicin, klaritromicin) (vidjeti dio 4.3).

Ciklosporin

Nakon istodobne primjene lerkanidipina i ciklosporina uočene su povećane koncentracije oba lijeka u plazmi. Ispitivanje provedeno na mladim, zdravim dobrovoljcima pokazalo je da je koncentracija lerkanidipina u plazmi ostala nepromijenjena kad je ciklosporin primijenjen 3 sata nakon uzimanja lerkanidipina, dok je AUC ciklosporina povećan za 27%. Međutim, istodobna primjena lerkanidipina i ciklosporina uzrokovala je trostruko povećanje razine lerkanidipina u plazmi i za 21% veći AUC ciklosporina.

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

Grejp ili sok od grejpa

Kao i drugi dihidropiridini, lerkandipin 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. Lerkandipin se ne smije uzimati sa grejpom ili 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

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

Mjere opreza uključujući prilagodbu doze

Supstrati CYP3A4

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 lerkandipina i 40 mg simvastatina, AUC lerkandipina 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 lerkandipin uzima ujutro, a simvastatin navečer, prema preporukama za

navedene lijekove.

Diuretici i ACE inhibitori

Primjena lerkandipina 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 lerkandipin 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 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 Lercanil tijekom 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 novorođenčće/dojenčće. Lercanil se ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu dostupni klinički podaci o lerkandipinu. 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

Lercanil 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 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 koji primaju lerkandipin.

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 pektoris	
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 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 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 pektoris. Kod postojeće angine pektoris vrlo je rijetko moguće povećanje učestalosti, trajanja i intenziteta bolnih napadaja. U izoliranim slučajevima uoćen 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 za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Nakon stavljanja lerkandipina 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 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.

Postupanje/upravljanje predoziranjem

Klinički značajna hipotenzija zahtijeva brzu kardiovaskularnu potporu uključujući često praćenje srćane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta te praćenje cirkulacijskog volumena i kolićine 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. Farmakodinamićka svojstva

Farmakoterapijska skupina: selektivni blokatori kalcijevih kanala s primarno vaskularnim učincima, derivati dihidropiridina, ATK oznaka: C08CA13

Mehanizam djelovanja

Lerkandipin je kalcijev antagonist iz skupine dihidropiridina koji inhibira prolaz kalcija kroz stanićne membrane u stanice srćanog mišića i glatkih mišića krvnih žila. Mehanizam njegovog antihipertenzivnog djelovanja rezultat je izravnog relaksirajućeg učinka na glatke mišiće krvnih žila s posljedićnim smanjenjem ukupnog perifernog otpora.

Farmakodinamićki učinci

Iako ima kratki farmakokinetićki poluvijek u plazmi, lerkandipin ima produćeni antihipertenzivni učinak zbog svoga visokog membranskog particijskog koeficijenta. Lerkandipin nema negativan inotropni učinak zbog svoje visoke vaskularne selektivnosti.

Zbog postupnog vazodilatacijskog djelovanja Lercanila, vrlo su rijetko zabilježeni slučajevi akutne hipotenzije s refleksnom tahikardijom u hipertenzivnih bolesnika.

Kao i u slučaju ostalih asimetričnih 1,4-dihidropiridina, enantiomer (S) lerkandipina je najviše odgovoran za njegov antihipertenzivni učinak.

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.

Pored kliničkih ispitivanja koja su provedena u cilju podrške terapijskim indikacijama, provedeno je i malo nekontrolirano randomizirano ispitivanje na bolesnicima s teškom hipertenzijom (srednji \pm s.d. dijastolički tlak od $114,5 \pm 3,7$ mmHg). Normalizacija krvnog tlaka postignuta je u 40% od 25 bolesnika i to s dozom od 20 mg jedanput na dan, te u 56% od 25 bolesnika s dozom od 10 mg Lercanila dvaput dnevno. U dvostruko slijepom, randomiziranom, kontroliranom, usporednom ispitivanju s placebo u bolesnika s izoliranom sistoličkom hipertenzijom, Lercanil je učinkovito snizio sistolički krvni tlak sa srednjih početnih vrijednosti od $172,6 \pm 5,6$ mmHg na $140,2 \pm 8,7$ mmHg.

Pedijatrijska populacija

Nije provedeno kliničko ispitivanje u pedijatrijskoj populaciji.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Lercanil se potpuno apsorbira nakon peroralne primjene doze od 10-20 mg. Vršne koncentracije u plazmi od $3,30$ ng/ml \pm $2,09$ s.d., odnosno $7,66$ ng/ml \pm $5,90$ s.d., postižu se 1,5-3 sata nakon primjene.

Oba enantiomera lerkandipina pokazuju sličan profil koncentracije u plazmi; vrijeme postizanja vršne koncentracije u plazmi je isto, a AUC enantiomera (S) je u prosjeku 1 do 2 puta viši, dok je poluvrijeme eliminacije oba enantiomera podjednako. Nije zamijećena "in vivo" interkonverzija enantiomera.

Zbog izrazitog metabolizma prvog prolaza, apsolutna bioraspoloživost Lercanila 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 lerkandipina povećava se četverostruko kad se Lercanil uzme do 2 sata nakon vrlo masnog obroka. Stoga Lercanil treba uzimati prije jela.

Distribucija

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

Vežanje za proteine plazme prelazi 98%. Budući da su koncentracije proteina u plazmi snižene u bolesnika s teško narušenom funkcijom bubrega ili jetre, može se povećati slobodna frakcija lijeka.

Biotransformacija

Lercanil se ekstenzivno metabolizira u jetri s pomoću CYP3A4, pa se nepromijenjeni lijek ne može naći u mokraći i fecesu. Metaboliti su uglavnom inaktivni, a oko 50% primijenjene doze izluči se mokraćom.

In vitro pokusi s humanim jetrenim mikrosomima pokazali su da lerkandipin u određenoj mjeri inhibira CYP3A4 i CYP2D6 i to u koncentracijama koje su 160 puta, odnosno 40 puta veće od vršne vrijednosti koncentracije u plazmi nakon doze od 20 mg.

Nadalje, ispitivanje interakcije na ljudima pokazalo je da lerkandipin ne mijenja koncentraciju midazolama u plazmi, koji je tipičan supstrat CYP3A4, ili metoprolola, tipičnog supstrata CYP2D6.

Prema tome, ne očekuje se inhibicija biotransformacije lijekova koje metaboliziraju CYP3A4 i CYP2D6 s terapijskim dozama Lercanila.

Eliminacija

Izlučivanje se pojavljuje nakon biotransformacije. Prosječno poluvrijeme eliminacije iznosi 8-10 sati, a terapijsko djelovanje lijeka traje 24 sata zbog njegovog visokog vezanja za lipidnu membranu. Nakon višekratne primjene nije dolazilo do akumulacije.

Linearnost/nelinearnost

Nakon peroralne primjene Lercanila u plazmi se postižu koncentracije lerkandipina koje nisu izravno proporcionalne dozi (nelinearna kinetika). Nakon primjene doze od 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 prolaza. Shodno tome, dostupnost raste s povećanjem doze.

Posebne populacije

U starijih bolesnika te u bolesnika s blago ili umjereno narušenom funkcijom bubrega, odnosno blago ili umjereno narušenom funkcijom jetre, farmakokinetička svojstva lerkandipina bila su slična onim zabilježenim kod opće populacije bolesnika; veće koncentracije lijeka (oko 70%) zabilježene su u bolesnika s teško narušenom funkcijom bubrega te u bolesnika na hemodijalizi. U bolesnika s umjereno do teško narušenom funkcijom jetre, sistemska bioraspodjelivost lerkandipina vjerojatno će biti povećana jer se lijek normalno ekstenzivno 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, kancerogenog potencijala 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 opaženi u dugotrajnim ispitivanjima na štakorima i psima bili su povezani, izravno ili neizravno, s poznatim učinkom visokih doza antagonist kalcija, koji pretežno odražavaju pojačanu farmakodinamičku aktivnost.

Lerkandipin nije genotoksičan niti postoje dokazi o kancerogenosti.

Liječenje lerkandipinom nije utjecalo na plodnost i reproduktivnu funkciju štakora.

Nisu nađeni dokazi o bilo kakvom teratogenom učinku u štakora i kunića; međutim, visoke doze lerkandipina koje su davane štakorima izazvale su preimplantacijske i postimplantacijske gubitke fetusa i usporeni razvoj fetusa.

Visoke doze lerkandipinklorida (12 mg/kg/dan) davane tijekom poroda uzrokovale su distociju. Nisu provedena ispitivanja raspodjele lerkandipina i/ili njegovih metabolita u gravidnih životinja, kao ni njihovo izlučivanje u mlijeko.

U ispitivanjima toksičnosti metaboliti se nisu ocjenjivali zasebno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

laktoza hidrat

celuloza, mikrokristalična

natrijev škroboglikolat

povidon K 30

magnezijev stearat

Ovojnica:
hipromeloza
talk
titanijev dioksid (E171)
makrogol 6000
željezov oksid (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Neprozirni PVC/Al blister

10 mg filmom obložene tablete: pakiranje od 28, 60 i 90 tableta

20 mg filmom obložene tablete: pakiranje od 28 i 60 tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Horvatova 80/A
10020 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lercanil 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-744433323

Lercanil 20 mg filmom obložene tablete: HR-H-146144027

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Lercanil 10 mg filmom obložene tablete
Datum prvog odobrenja: 27. srpanj 2005.
Datum posljednje obnove odobrenja: 28. prosinca 2015.

Lercanil 20 mg filmom obložene tablete
Datum prvog odobrenja: 30. studeni 2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 11. prosinca 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

23.08.2021.