

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LERCADİP® 20 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her film tablet 18.8 mg lerkanidipin' e eşdeğer 20.00 mg lerkanidipin hidroklorür içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 60.0 mg

Sodyum nişasta glikolat 31.0 mg

Yardımcı maddelerin listesi için bölüm 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Pembe renkli, yuvarlak, bikonveks, çentikli, homojen, film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

LERCADİP® hafif ila orta şiddetli esansiyel hipertansiyon tedavisine yöneliktir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tavsiye edilen dozaj yemeklerden en az 15 dakika önce, oral olarak 10 mg' dır; doz hastanın verdiği cevaba bağlı olarak 20 mg' a çıkartılabilir.

Doz titrasyonu kademeli olmalıdır çünkü maksimal antihipertansif etkisinin görülmesi yaklaşık 2 hafta alabilir.

Tek bir antihipertansif ajanla yeterince kontrol edilemeyen bazı bireyler, bir beta – adreseptör blokör (atenolol), diüretik (hidroklorotiyazid) veya bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (kaptopril ya da enalapril) tedavisine LERCADİP®' in ilavesinden faydalanabilirler.

Doz cevap eğrisi dik olup, 20 – 30 mg dozları arasında düzlüğe kavuştuğundan, yüksek dozlarla etkinliğin artması muhtemel değildir; diğer taraftan yan etkiler artabilir.

Uygulama şekli:

Günde bir kez ağızdan kullanılır.

İlaç tercihen sabahları kahvaltıdan en az 15 dakika önce alınmalıdır.

Greyfurt suyu ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.5)

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Hafif ila orta şiddette renal veya hepatik disfonksiyonu olan hastalarda tedaviye başlanırken özel dikkat gösterilmelidir. Tavsiye edilen doz programı bu alt gruplar tarafından genellikle tolere edilebilmesine rağmen, dozun günlük 20 mg' a çıkartılmasına dikkatle yaklaşılmalıdır. Hepatik bozuklukları olan hastalarda antihipertansif etki artabilir ve bu nedenle dozajda bir ayarlama yapılması düşünülmelidir.

LERCADİP®' in şiddetli hepatik bozukluğu ya da şiddetli renal bozukluğu (GFR <30 ml/dk) olan hastalarda kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

LERCADİP®' in 18 yaşın altındaki çocuklarda güvenilirlik ve etkinliği henüz belirlenmemiştir. Pediyatrik kullanıma ilişkin veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Farmakokinetik veriler ve klinik deneyler günlük dozajda herhangi bir ayarlama gerekmediğini düşündürmekteyse de, yaşlılarda tedaviye başlarken özel dikkat gösterilmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- İlacın içerdiği etkin madde “lerkanidipin”e veya tıbbi ürünün herhangi bir ekşiyanına aşırı duyarlılık var ise,
- Gebelik ve laktasyon var ise (bkz. bölüm 4.6),
- Etkili bir doğum kontrolü kullanmadığı sürece çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda,
- Kalpte sol ventrikül çıkış yolu tıkanması var ise,
- Tedavi edilmemiş konjestif kalp yetmezliği var ise,
- Stabil olmayan anjina pectoris var ise,
- Şiddetli renal veya hepatik bozukluklar var ise,
- Son bir ay içinde miyokard enfarktüsü geçirilmiş ise,
- Aşağıdakilerle birlikte kullanımı var ise:
 - CYP3A4' ün güçlü inhibitörleri (bkz. bölüm 4.5)
 - siklosporin (bkz. bölüm 4.5)
 - greyfurt suyu (bkz. bölüm 4.5)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hasta sinüs sendromu

LERCADİP® hasta sinüs sendromlu hastalarda kullanılırken özel dikkat gösterilmelidir (şayet kalp pili yoksa).

Sol ventriküler fonksiyon bozukluğu ve iskemik kalp hastalığı:

Hemodinamik kontrollü çalışmalar ventriküler fonksiyon bozuklukları göstermemiş olmasına rağmen, sol ventrikül disfonksiyonlu hastalarda da özen gerekmektedir. Bazı kısa etkili dihidropiridinlerin, iskemik kalp hastalıkları olan hastalarda yüksek kardiyovasküler risk ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. LERCADİP® uzun etkili olmasına rağmen böyle hastalarda dikkat gerekmektedir.

Bazı dihidropiridinler nadiren prekordiyal ağrı ya da anjina pektoris yol açabilmektedir. Daha önceden var olan anjina pektoris hastalarında, çok nadiren bu atakların sıklığı, süresi ya da şiddeti artabilir. İzole miyokard enfarktüsü vakaları görülebilir (bkz. bölüm 4.8).

Renal veya hepatik disfonksiyonda kullanımı:

Hafif ila orta şiddette renal veya hepatik disfonksiyonları olan hastalarda tedaviye başlanırken özel dikkat gösterilmelidir. Çoğunlukla önerilen doz programı bu alt gruplar tarafından tolere edilebilmesine rağmen, günlük dozun 20 mg' a çıkartılmasına dikkatle yaklaşılmalıdır. Hepatik bozuklukları olan hastalarda antihipertansif etki artabilir ve bu nedenle doz ayarlaması düşünülmelidir.

LERCADİP®' in şiddetli hepatik bozukluğu ya da şiddetli renal bozukluğu olan hastalarda (GFR<30 ml/dak.) kullanımı tavsiye edilmemektedir (bkz. bölüm 4.2).

Alkol

Damar genişletici antihipertansif ilaçların etkisini arttırabileceğinden, alkol ile kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.5).

CYP3A4 indükleyici ilaçlar

Antikonvülzan (örn. fenitoin, karbamazepin) ve rifampisin gibi CYP3A4 indükleyicileri lerkandipinin plazma seviyesini azaltabilirler ve bu nedenle lerkandipinin etkinliği beklenenden daha az olabilir (bkz. bölüm 4.5).

Pediyatrik popülasyon:

LERCADİP®' in etkinliği ve güvenilirliği çocuklarda gösterilmemiştir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 60 mg laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz – galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1,302 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

CYP3A4 inhibitörleri

Lerkanidipin' in, CYP3A4 enzimi tarafından metabolize edildiği bilinmektedir ve bu nedenle CYP3A4 inhibitör ve indükleyicileri ile eş zamanlı kullanımı, lerkanidipinin metabolizma ve eliminasyonu ile etkileşebilir.

LERCADİP®' in CYP3A4 inhibitörleri (örneğin; ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, eritromisin, troleandomisin) ile beraber reçete edilmesinden kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol ile yapılan bir etkileşim çalışmasında, lerkanidipinin plazma seviyesi dikkate değer bir artış göstermiştir (eutomer S – lerkanidipin için EAA' da 15 kat artış ve C_{maks} ' ta 8 kat artış).

Siklosporin

Siklosporin ve lerkanidipin bir arada kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3). Bir arada kullanımlarını takiben, hem lerkanidipin hem de siklosporin plazma seviyelerinde artış gözlemlenmiştir. Genç ve sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışma, siklosporin lerkanidipin alındıktan 3 saat sonra kullanıldığında, lerkanidipinin plazma seviyesi değişmezken, siklosporinin EAA değerinin % 27 yükseldiğini göstermiştir. Bununla birlikte lerkanidipinin siklosporin ile birlikte kullanılması, lerkanidipinin plazma seviyesinde 3 kat artışa ve siklosporinin EAA değerinde % 21 artışa neden olmuştur.

Greyfurt suyu

LERCADİP® greyfurt suyu ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3). Diğer dihidropiridinlerde olduğu gibi, lerkanidipin greyfurt suyu ile metabolizmasının inhibe olmasına duyarlıdır, bu da sistemik yararlanımı ve hipotansif etkisindeki artışla sonuçlanır.

Midazolam

Yaşlı gönüllülere midazolam p.o. ile birlikte 20 mg' lık dozda uygulandığında lerkanidipin Emilimi artmış (yaklaşık % 40) ve emilim oranı azalmıştır (t_{maks} 1.75 saatten 3 saate çıkmıştır). Midazolam konsantrasyonları değişmemiştir.

CYP3A4 substratları

LERCADİP® amiodaron ve kinidin gibi sınıf III antiaritmik ilaçlar ve terfenadin, astemizol gibi diğer CYP3A4 substratları ile birlikte reçete edildiğinde dikkatli kullanılmalıdır.

CYP3A4 indükleyicileri

Antihipertansif etki azalabileceğinden ve kan basıncının alışılmış olandan daha sık izlenmesi gerektiğinden, LERCADİP®' in, antikonvülzanlar (örneğin; fentoin, karbamazepin) ve rifampisin gibi CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanımına dikkatle yaklaşılmalıdır.

Metoprolol

LERCADİP® çoğunlukla karaciğer tarafından metabolize edilen bir β bloker olan metoprolol ile birlikte kullanıldığında, lerkandipinin biyoyararlanımı % 50 azalırken, metoprololun biyoyararlanımı değişmemiştir. Bu etki, blokerlerin neden olduğu hepatik kan akışındaki azalmadan kaynaklanabilir ve bu nedenle bu sınıftaki diğer ilaçlarda da görülebilir. Sonuç olarak LERCADİP® beta-adrenoseptör bloke edici ilaçlarla birlikte güvenle kullanılabilir fakat doz ayarlaması gerekebilir.

Fluoksetin

Fluoksetinle (CYP2D6 ve CYP3A4' ün bir inhibitörü) 65 ± 7 (ortalama $\pm$ standart sapma) yaşındaki gönüllüler üzerinde yürütülen bir etkileşim çalışması, lerkandipin farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı bir değişim göstermemiştir.

Simetidin

Günlük 800 mg simetidin eş zamanlı kullanılması lerkandipinin plazma seviyesinde önemli bir değişikliğe neden olmaz, fakat daha yüksek dozlarda lerkandipinin biyoyararlanımı ve hipotansif etkisi artabileceğinden dikkat edilmesi gerekmektedir.

Digoksin

Kronik olarak β -metildigoksin ile tedavi edilen hastalarda 20 mg lerkandipinin birlikte kullanımı farmakokinetik etkileşim belirtisi göstermemiştir. Aç karnına 20 mg LERCADİP® dozunu takiben digoksinle tedavi edilen sağlıklı gönüllülerde EAA ve renal klerenste dikkate değer bir değişiklik olmazken, digoksinin C_{maks} değerinde % 33 ortalama artış görülmüştür. Digoksin ile birlikte kullanıldığında hastalar digoksin toksisite belirtilerine karşı yakından izlenmelidir.

Simvastatin

20 mg' lık LERCADİP® dozu 40 mg simvastatin ile tekrarlayan dozlarda birlikte kullanıldığında simvastatinin aktif metaboliti β -hidroksiasit seviyesi % 28, EAA seviyesi % 56 artarken lerkandipin EAA seviyesi dikkate değer şekilde değişmemiştir. Böyle değişikliklerin klinik ayırtıcılığı olması muhtemel değildir. Bu tür ilaçlarda, gösterildiği gibi, simvastatin akşam, lerkandipin sabah kullanıldığında etkileşim beklenmez.

Varfarin

Sağlıklı gönüllülerde aç karnına 20 mg' lık LERCADİP® dozunun birlikte kullanımı, varfarinin farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

Diüretikler ve ADE inhibitörleri

LERCADİP® diüretikler ve ADE inhibitörleriyle güvenli bir şekilde kullanılmaktadır.

Alkol

Antihipertansif ilaçların damar genişletici etkisini arttırabileceği için alkol ile kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D' dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda etkili bir doğum kontrol yöntemi uygulanmadan LERCADİP® kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Lerkanidipin ile ilgili veriler sıçanlarda ve tavşanlarda herhangi bir teratojenik etki kanıtı göstermemektedir ve sıçanlarda üreme performansı lerkanidipin tedavisi tarafından etkilenmemiştir. Ancak hamilelik ve laktasyonda LERCADİP® ile klinik deneyler bulunmadığı için ve hayvan çalışmalarında diğer dihidropiridin bileşikleri teratojenik bulunduğu için LERCADİP® hamilelik süresince kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Lerkanidipin ve/veya metabolitlerinin anne sütüne geçişi bilinmemektedir. Yeni doğan ve bebeklerde risk göz ardı edilemez. LERCADİP® emzirme döneminde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Lerkanidipin ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır. Kalsiyum kanal blokörleri ile tedavi edilen bazı hastalarda spermatozoa başında dölleme bozulmaya yol açabilen, geri dönüşümlü biyokimyasal

değişiklikler bildirilmiştir. Tekrarlayan in-vitro fertilizasyonun başarısız olduğu ve başka açıklamanın bulunmadığı olgularda, kalsiyum kanal blokörlerinin neden olma olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LERCADİP®'in araç ve makine kullanımı üzerinde minör etkileri vardır. Bununla beraber baş dönmesi, halsizlik, yorgunluk ve nadiren somnolans görülebileceğinden dikkat edilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Advers reaksiyonlar, tedavi gören hastaların yaklaşık %1.8'inde meydana gelmiştir.

Advers etkilerin MedDRA sistem organ sınıfı ve sıklık gruplandırması şöyledir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kontrollü klinik çalışmalarda, her biri hastaların %1'inden daha azında bildirilen en yaygın advers ilaç reaksiyonları; baş ağrısı, sersemlik, periferik ödem, taşikardi, palpasyonlar ve yüzde kızarmadır.

LERCADİP®'in kullanımıyla ilişkilendirilen ve klinik çalışmalarda gözlenmiş advers etkiler aşağıda yer almaktadır.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Hipersensitivite

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, baş dönmesi

Seyrek: Somnolans

Çok seyrek: Senkop

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Taşikardi, palpasyon

Seyrek: Anjina pectoris

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Yüzde kızarma

Gastrointestinal hastalıklar

Seyrek: Bulantı, dispepsi, diyare, karın ağrısı, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Seyrek: Miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: Poliüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Periferik ödem

Seyrek: Asteni, yorgunluk

Pazarlama sonrası deneyimlerdeki spontan raporlardan, aşağıdaki istenmeyen etkiler çok seyrek (<1/10,000) olarak bildirilmiştir: gingival hipertrofi, hepatik transaminazların serum seviyelerinde geri dönüşlü artışlar, hipotansiyon, sık idrara çıkma ve göğüs ağrısı.

Bazı dihidropridinler seyrek olarak, prekordiyal ağrı veya anjina pektoris nedeniyle olabilir. Çok seyrek olarak, daha önce anjina pektoris olan hastalar bu atakları daha sık, daha uzun süreli veya daha şiddetli geçirebilir. İzole miyokard enfarktüsü vakaları görülebilir.

Lerkanidipinin kan şekeri veya serum lipid değerleri üzerinde istenmeyen herhangi bir etkisi olduğu düşünülmektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Pazarlama sonrası deneyimlerde bazı doz aşımı vakaları rapor edilmiştir (Lerkanidipin dozu 40 ila 800 mg arasındadır; intihar girişimi raporları dahil edilmiştir)

Semptomlar:

Diğer dihidropiridinler ile olduğu gibi doz aşımının belirgin periferik vazodilatasyona neden olması beklenebilir. Doz aşımına ilişkin semptomlar belirgin hipotansiyon ve refleks taşikardidir.

Tedavi:

Şiddetli hipotansiyon, bradikardi ve bilinç kaybı oluştuğunda, bradikardi için intravenöz atropinle birlikte kardiyovasküler destek ile yardımcı olunabilir.

LERCADİP® in uzun süreli farmakolojik etkisini göz önünde bulundurarak, aşırı doz alan hastaların kardiyovasküler durumlarının en az 24 saat izlenmesi gerekmektedir. Diyaliz uygulamasının yararı hakkında bilgi bulunmamaktadır. İlaç yüksek derecede lipofil olduğundan, plazma seviyesi büyük ihtimalle risk döneminin süresi hakkında bilgi vermez ve diyaliz etkili olmayabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Vazoselektif kalsiyum kanal blokörleri – Dihidropiridin türevleri

ATC kodu: C08CA13

Etki mekanizması

Lerkanidipin dihidropiridin grubu bir kalsiyum antagonistidir ve kalsiyumun kalp kası ve düz kas hücrelerinin içine membranlar arası geçişini bloke eder. Antihipertansif etki mekanizması, vasküler düz kaslar üzerindeki doğrudan gevşetici etkisi ve böylece total periferel direnci azaltmasından kaynaklanmaktadır.

Farmakodinamik etkiler:

Kısa farmakokinetik plazma yarı ömrüne karşın lerkanidipin, yüksek membran partisyon katsayısı nedeniyle uzun süreli antihipertansif etkinlik süresine sahiptir ve yüksek vasküler seçiciliği sayesinde negatif inotropik etkileri yoktur.

Lerkanidipin tarafından indüklenen vazodilatasyon başlangıçta yavaş olduğundan, hipertansif hastalarda refleks taşikardi ile birlikte akut hipotansiyon nadiren gözlenmektedir.

Diğer asimetrik 1,4 – dihidropiridinlerde olduğu gibi, lerkanidipinin antihipertansif etkisi esas olarak kendi (S)-enantiyomerinden kaynaklanır.

Klinik etkinlik ve güvenilirlik:

Terapötik endikasyonları desteklemek için yürütülen klinik çalışmalara ek olarak şiddetli hipertansiyonu (114.5 ± 3.7 mm-Hg ortalama diyastolik kan basıncı) olan hastalarla yürütülen bir başka küçük kontrolsüz fakat randomize çalışma, günde bir kez 20 mg LERCADİP® alan 25 hastanın %40' ında ve günde iki kez 10 mg LERCADİP® alan 25 hastanın %56' sında kan basıncının normalize olduğunu göstermiştir. İzole sistolik hipertansiyonlu hastalarda plaseboya karşı çift kör, randomize, kontrollü bir çalışmada, LERCADİP® sistolik kan basıncını 172.6 ± 5.6 mm-Hg ortalama başlangıç değerinden 140.2 ± 8.7 mm-Hg' ye düşürmede etkili olmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Lerkanidipin 10 – 20 mg olarak ağızdan kullanılmasından sonra tamamen emilir ve sırasıyla, 3.30 ng/ml $\pm$ 2.09 ve 7.66 ng/ml $\pm$ 5.90 doruk plazma seviyeleri doz alımından yaklaşık 1.5 – 3 saat sonra gerçekleşir.

Lerkanidipinin iki enantiomeri benzer plazma seviye profili göstermektedir: Doruk plazma konsantrasyonuna kadar geçen süre aynıdır, doruk plazma konsantrasyonu ve EAA ortalama olarak (S) enantiomeri için 1.2 kat daha yüksektir ve iki enantiomerin eliminasyon yarı ömrü temel olarak aynıdır. Enantiomerlerin “in vivo” interkonversiyonu gözlenmemektedir.

Yüksek ilk geçiş metabolizması nedeniyle, sağlıklı gönüllülere aç karnına uygulandığında 1/3’ e düşmesine rağmen tok karnına ağızdan uygulanan hastalarda lerkanidipinin mutlak biyoyararlanımı %10 civarındadır.

Lerkanidipin çok yağlı bir yemekten sonra 2 saat içinde alındığında, oral yararlanımı 4 kat artar. Bu yüzden lerkanidipin yemeklerden önce alınmalıdır.

Dağılım:

Plazmadan dokulara ve organlara yayılımı hızlı ve kapsamlıdır.

Lerkanidipinin serum proteinlerine bağlanma derecesi %98’ i aşmaktadır. Şiddetli renal veya hepatik disfonksiyonlu hastalarda plazma protein seviyeleri azalacağı için ilacın serbest fraksiyonu artabilir.

Biyotransformasyon:

Lerkanidipin, CYP3A4 tarafından geniş ölçüde metabolize edilir, idrar ve feçeste ana bileşik bulunmaz. Ağırlıklı olarak inaktif metabolitlere dönüşür ve dozun yaklaşık %50’si idrarla atılır.

İnsan karaciğer mikrozomları ile yapılan in vitro çalışmalar lerkanidipinin, 20 mg dozun alınmasından sonra ulaşılan doruk plazma seviyelerinden 160 ve 40 kat daha yüksek konsantrasyonlarda, CYP3A4 ve CYP2D6 enzimlerinde hafif bir inhibisyona neden olduğunu göstermiştir.

Ayrıca insanlarla yapılan etkileşim çalışmaları, lerkanidipinin CYP3A4’ ün tipik bir substratı olan midazolamın ya da CYP2D6’ nın tipik bir substratı olan metoprololun plazma seviyelerini değiştirmediğini göstermiştir. Bundan dolayı lerkanidipin ile CYP3A4 ve CYP2D6 tarafından metabolize edilen ilaçların biyotransformasyonunun inhibisyonu, terapötik dozlarda beklenmez.

Eliminasyon:

Eliminasyon temel olarak biyotransformasyon tarafından gerçekleştirilir.

Ortalama 8 – 10 saat terminal eliminasyon yarı ömrü hesaplanmıştır ve terapötik etki lipit membranına olan yüksek bağlanımından ötürü 24 saat sürer. Tekrarlayan uygulamadan sonra birikme görülmemiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Lerkanidipinin oral uygulaması, ilaç dozuna göre doğru orantılı olmayan plazma düzeylerinin oluşmasına neden olur (non-lineer kinetik). 10, 20 veya 40 mg lerkanidipin uygulanmasını takiben, pik plazma konsantrasyonları 1:3:8 oranında ve plazma konsantrasyonu-zaman eğrileri altında kalan alan 1:4:18 oranında olmuştur. Bu durum, ilk geçiş metabolizmasının gittikçe doygunluğa ulaştığını düşündürür. Buna göre, yararlanım doz artışıyla artar.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Hepatik hastalık:

Hafif ila orta derecede hepatik bozukluğu olan hastalarda lerkanidipinin farmakokinetik davranışının genel hasta popülasyonunda gözlenenle benzer olduğu gösterilmiştir. Orta ila şiddetli derecede hepatik bozukluğu olan hastalarda lerkanidipinin sistemik biyoyararlanımının yükselmesi, ilaç normalde geniş ölçüde karaciğer tarafından metabolize edildiği için muhtemeldir.

Renal hastalık:

Hafif ila orta derecede renal disfonksiyonu olan hastalarda lerkanidipinin farmakokinetik davranışının genel hasta popülasyonunda gözlenenle benzer olduğu gösterilmiştir; şiddetli derecede renal disfonksiyonlu veya diyalize bağlı hastalar daha yüksek ilaç seviyeleri (yaklaşık %70) göstermiştir.

Yaşlılarda:

Yaşlı hastalarda lerkanidipinin farmakokinetik davranışının genel hasta popülasyonunda gözlenenle benzer olduğu gösterilmiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik dışı veriler farmakolojik güvenlik, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksikite, karsinojenik potansiyel, üreme toksisitesinin konvansiyonel çalışmalarına dayanarak insanlar için özel bir tehlike göstermemektedir.

Hayvanlardaki farmakolojik güvenlik çalışmaları otonom sinir sistemi, merkezi sinir sistemi ya da gastrointestinal fonksiyon üzerinde antihipertansif dozlarda herhangi bir etki göstermemektedir.

Sıçanlarda ve köpeklerde uzun süreli çalışmalarda gözlenen söz konusu etkiler, çoğunlukla abartılmış farmakodinamik aktiviteyi yansıtacak şekilde, doğrudan veya dolaylı olarak yüksek kalsiyum-antagonist dozlarının bilinen etkileriyle bağlantılıdır.

Lerkanidipin genotoksik değildir ve karsinojenik tehlike kanıtı göstermemiştir.

Sıçanlarda doğurganlık ve genel üreme performansı lerkanidipin tedavisi tarafından etkilenmemiştir.

Sıçanlarda ve tavşanlarda herhangi bir teratojenik etki kanıtı bulunmamakla birlikte, sıçanlarda yüksek dozda lerkanidipin, implantasyon öncesi ve sonrası kayıplara ve fetal gelişimin gecikmesine neden olmuştur.

Lerkanidipin hidroklorür, doğum sırasında yüksek dozda kullanıldığında (12 mg/kg/gün) distosiyi indüklemiştir.

Lerkanidipinin ve/veya metabolitlerinin hamile hayvanlardaki dağılımı ve anne sütüne geçişi araştırılmamıştır.

Metabolitler toksisite çalışmalarında ayrıca değerlendirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

Mikrokristalin selüloz

Sodyum nişasta glikolat

Povidon K30

Magnezyum stearat

Hipromelloz

Talk

Titanyum dioksit (E171)

Makrogol 6000

Ferrik oksit (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanmaz.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C' nin altındaki oda sıcaklığında ve ışıktan koruyarak saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Alüminyum/opak PVC blister

30 film tabletlik ambalajlarda

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği ve Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Recordati İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Doğan Araslı Cad. No: 219 34510
Esenyurt / İSTANBUL
0212 620 28 50
0212 596 20 65

8. RUHSAT NUMARASI

233/52

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.08.2011
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB' ün YENİLENME TARİHİ