

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

CORNELIN

10 mg

20 mg

film tableta

lerkanidipin hidrohlorid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

CORNELIN, 10 mg, film tablete

1 film tableta sadrži:

lerkanidipin-hidrohlorid 10 mg što odgovara 10,14 mg lerkanidipin-hidrohlorid, hemihidrata

CORNELIN, 20 mg, film tablete

1 film tableta sadrži:

lerkanidipin-hidrohlorid 20 mg što odgovara 20,28 mg lerkanidipin-hidrohlorid, hemihidrata

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

CORNELIN, 10 mg, film tablete

Žute, okrugle, bikonveksne film tablete, s podionom crtom sa jedne strane.

CORNELIN, 20 mg, film tablete

Pink, okrugle, bikonveksne film tablete sa podionom crtom sa obe strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Cornelin je indikovan kod 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 zavisno o individualnom odgovoru na liječenje.

Povećanje doze treba biti postepeno jer može biti potrebno oko 2 nedelje za postizanje maksimalnog antihipertenzivnog efekta.

Neke osobe kojima krvni pritisak nije zadovoljavajuće regulisan jednim antihipertenzivnim lijekom mogu imati koristi od dodavanja lerkanidipinhlorida β-adrenergičkom blokatoru (atenololu), diuretiku (hidrohlorotiazidu) ili ACE inhibitoru (kaptopril ili enalapril).

Budući da je kriva doza-efekat strma, sa platoom pri dozama od 20 do 30 mg, nije vjerovatno da će se daljnjim povećanjem doze povećati i efekat lijeka. Međutim, raste mogućnost pojave neželjenih dejstava.

Starije osobe

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

Oštećena funkcija bubrega ili jetre

Potreban je poseban oprez pri liječenju osoba sa blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega ili jetre. Iako te grupe bolesnika mogu dobro podnositи uobičajene preporučene doze, potreban je oprez kod povećanja dnevne doze na 20 mg. Antihipertenzivni efekat može biti pojačan kod bolesnika sa oštećenom funkcijom jetre, pa treba razmotriti prilagođavanje doze.

Lerkanidipinhlorid se ne preporučuje kod bolesnika sa teškim oštećenjem funkcije jetre ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR <30 ml/min) uključujući bolesnike podvrgnute dijalizi (vidjeti

dijelove 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lerkanidipinhlorida kod djece uzrasta 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 uzimati sa sokom od grejpfruta (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
- Opstrukcija izlaznog dijela lijeve komore.
- Neliječeno kongestivno zatajenje srca.
- Nestabilna angina pectoris ili nedavni infarkta miokarda (unutar mjesec dana nakon infarkta)
- Teško oštećenje funkcije jetre.
- Teško oštećenje funkcije bubrega ($GFR < 30 \text{ ml/min}$), uključujući bolesnike podvrgnute dijalizi.
- Istovremena primjena sa:
 - snažnim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5.),
 - ciklosporinom (vidjeti dio 4.5.),
 - grejpfrutom i sokom od grejpfruta (vidjeti dio 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Sindrom bolesnog sinusnog čvora

Poseban oprez potreban je kad se lerkanidipinhlorid primjenjuje kod bolesnika sa sindromom bolesnog sinusnog čvora (ako nije ugrađen električni stimulator - pacemaker).

Disfunkcija lijeve komore

Predma kontrolisana hemodinamička ispitivanja nisu pokazala oštećenje ventrikularne funkcije, ipak je potreban oprez kod bolesnika sa disfunkcijom lijeve komore.

Ishemijska bolest srca

Neki dihidropiridini kratkog djelovanja bi mogli biti povezani sa povećanim kardiovaskularnim rizikom kod bolesnika sa ishemijskom bolesti srca. Iako lerkanidipinhlorid ima dugo djelovanje, potrebno ga je sa oprezom primjenjivati kod takvih bolesnika.

Neki dihidropiridini mogu u rijetkim slučajevima izazvati prekordijalnu bol ili anginu pektoris. U bolesnika sa anginom pektoris se vrlo rijetko može povećati učestalost, trajanje i intenzitet anginoznih napada. U izolovanim slučajevima može doći do infarkta miokarda (vidjeti dio 4.8.).

Bolesnici sa oštećenom funkcijom bubrega ili jetre

Poseban oprez potreban je na početku liječenja bolesnika sa blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega ili jetre. Iako ove grupe bolesnika mogu dobro podnositi uobičajene preporučene doze od 10 mg, pri povećanju dnevne doze na 20 mg potreban je oprez. Antihipertenzivni efekat može biti pojačan kod bolesnika sa oštećenom funkcijom jetre, pa treba razmotriti prilagođavanje doze. Ne preporučuje se primjena lerkanidipinhlorida kod bolesnika sa teškim oštećenjem funkcije jetre ili u bolesnika sa oštećenjem funkcije bubrega ($GFR < 30 \text{ ml/min}$) uključujući bolesnike podvrgnute hemodializi (vidjeti dio 4.2. i 4.3.).

Peritonealna dijaliza

Lerkanidipin je povezan s nastankom zamućene peritonealne tečnosti kod bolesnika na peritonealnoj dijalizi. Do zamućenosti dolazi zbog povećane koncentracije triglicerida u peritonealnoj tečnosti. Iako je mehanizam nepoznat, zamućenost obično prolazi ubrzo nakon prestanka primjene lerkanidipina. Važno je prepoznati tu povezanost jer se zamućena peritonealna tečnost 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 efekat lerkanidipina može biti manji od očekivanog (vidjeti dio 4.5.).

Alkohol

Potrebno je izbjegavati alkohol jer može pojačati efekat vazodilatacijskih antihipertenzivnih lijekova (vidjeti dio 4.5.).

Laktoza

1 film tableta od 10 mg sadrži 36.55 mg, a film tableta od 20 mg sadrži 73.1 mg lakoze uslijed čega se lijek ne smije koristiti kod pacijenata sa Lapp laktaznom insuficijencijom, galaktozemijom ili glukozo/galaktozo malapsorpcionim sindromom.

Pedijskijska populacija

Sigurnost i efikasnost lerkanidipina kod djece nije ustanovljena.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Kontraindikacije za istovremenu primjenu

Inhibitori CYP3A4

Budući da u metabolizmu lerkanidipina učestvuje enzim CYP3A4, istovremena primjena inhibitora i induktora CYP3A4 može, stoga, uticati na metabolizam i izlučivanje lerkanidipina. Rezultati ispitivanja interakcije sa snažnim inhibitorom CYP3A4, ketokonazolom, pokazali su znatno povećanje koncentracije lerkanidipina u plazmi (15 puta viši AUC i osmerostruko povećanje Cmax za enantiomer S-lerkanidipin).

Potrebno je izbjegavati istovremeno propisivanje lerkanidipinhlorida sa inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, eritromicin, troleandomicin, klaritromicin) (vidjeti dio 4.3.).

Ciklosporin

Nakon istovremene primjene lerkanidipina i ciklosporina primijećene su povećane koncentracije oba lijeka u plazmi. Ispitivanje provedeno na mladim, zdravim dobrovoljcima pokazalo je da kada se ciklosporin primjeni 3 sata nakon uzimanja lerkanidipina koncentracija lerkanidipina u plazmi ostaje nepromijenjena dok je AUC ciklosporina povećan za 27%. Međutim, istovremena primjena lerkanidipina i ciklosporina uzrokovala je trostruko povećanje nivoa lerkanidipina u plazmi i porast AUC ciklosporina za 21%. Ciklosporin i lerkanidipinhlorid se ne smiju istovremeno primjenjivati (vidjeti dio 4.3.).

Grejpfrut ili sok od grejpa

Kao i drugi dihidropiridini, lerkanidipin je osjetljiv na grejpfrut ili sok od grejpa koji inhibira njegov metabolizam, zbog čega dolazi do porasta sistemske bioraspoloživosti lijeka i pojačanog hipotenzivnog efekta. Lerkanidipinhlorid se ne smije uzimati sa grejpom i sokom od grejpa (vidjeti dio 4.3.).

Istovremena primjena koja se ne preporučuje

Induktori CYP3A4

Potreban je oprez pri istovremenoj primjeni lerkanidipinhlorida i induktora CYP3A4 kao što su antikonvulzivni lijekovi (npr. fenitoin, fenobarbiton, karbamazepin) i rifampicina, jer oni mogu smanjiti antihipertenzivni efekat lerkanidipina, pa je potrebna češća kontrola krvnog pritiska (vidjeti dio 4.4.).

Alkohol

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

Mjere opreza uključujući prilagođavanje doze

Supstrati CYP3A4

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

Midazolam

Pri istovremenoj primjeni lerkanidipinhlorida u dozi od 20 mg sa peroralnim midazolatom kod starijih dobrovoljaca apsorpcija lerkanidipina je bila povećana (za približno 40%), dok je brzina apsorpcije smanjena (tmax odgođen sa 1,75 na 3 sata). Koncentracija midazolama je ostala nepromijenjena.

Metoprolol

Kada je lerkanidipinhlorid primijenjen istovremeno sa metoprololom, β -blokatorom koji se izlučuje uglavnom putem jetre, bioraspoloživost metoprolola ostala je nepromijenjena, dok je bioraspoloživost lerkanidipina smanjena za 50%. Taj efekat može biti posljedica smanjenog protoka krvi kroz jetru zbog djelovanja β -blokatora, a isti je efekat mogući i kod primjene drugih lijekova iz ove grupe. Prema tome, lerkanidipinhlorid se može bez opasnosti primjenjivati istovremeno sa blokatorima β -adrenergičkih receptora, ali može biti potrebno prilagoditi dozu.

Digoksin

Nije bilo dokaza o farmakokinetičkim interakcijama kod istovremene primjene 20 mg lerkanidipinhlorida kod bolesnika hronično liječenih β -metildigoksinom. Međutim, zabilježen je prosječni porast Cmax digoksina od 33%, dok se AUC i bubrežni klirens nisu značajno promijenili. Bolesnike koji istovremeno primaju digoksin treba pažljivo pratiti radi uočavanja znakova toksičnosti digoksina.

Istovremena primjena s drugim lijekovima

Fluoksetin

Ispitivanje interakcije sa fluoksetinom (inhibitorm CYP2D6 i CYP3A4), provedeno na dobrovoljcima u dobi od 65 ± 7 godina (srednja vrijednost \pm s.d.), nije pokazalo klinički značajne promjene farmakokinetike lerkanidipina.

Cimetidin

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

Simvastatin

Kod opetovane primjene 20 mg lerkanidipinhlorida 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 vjerovatno da su te promjene klinički značajne. Ne očekuje se pojava interakcija kad se lerkanidipin uzima ujutro, a simvastatin navečer, prema preporukama za navedene lijekove.

Diuretici i ACE inhibitori

Primjena lerkanidipinhlorida sa diureticima i ACE inhibitorima pokazala se sigurnom.

Drugi lijekovi koji utječu na krvni pritisak

Kao i za sve antihipertenzivne lijekove, povećan hipotenzivni učinak može biti primijećen kada se lerkanidipin primjenjuje s drugim lijekovima koji utiču na krvni pritisak, kao što su alfa-blokatori za liječenje urinarnih simptoma, triciklički antidepresivi, neuroleptici. Nasuprot tome, smanjenje hipotenzivnog efekta može biti primijećeno kod istovremene primjene s kortikosteroidima.

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lerkanidipina u trudnica. Prema podacima o lerkanidipinu nema dokaza o teratogenom djelovanju na životinjama (vidjeti dio 5.3), a pokazalo se da drugi dihidropiridini imaju teratogeno djelovanje na životinje. Lerkanidipinhlorid se ne smije koristiti u trudnoći niti u žena fertilne dobi koje ne provode sigurnu metodu kontracepcije.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se lerkanidipin/metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Lerkanidipin se ne bi trebao primjenjivati tokom 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. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Lerkanidipinhlorid malo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama. Oprez je potreban jer se mogu pojaviti omaglica, astenija i umor, a u rijetkim slučajevima i somnolencija.

4.8. Neželjena dejstva

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 nekontroliranom dugotrajnim kliničkim ispitivanjima na ukupno 3676 hipertenzivnih bolesnika koji primaju lerkanidipin.

Najčešće prijavljena neželjena dejstva tokom kontrolisanih kliničkih ispitivanja bile su periferni edemi, glavobolja, crvenilo uz osjećaj vrućine, tahikardijske palpitacije.

U tablici je navedena incidencija nuspojava za koje je povezanost sa lijekom bila barem moguća, grupisanih prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema i rangiranih prema učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/100$); 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 grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

MedDRA organski sistem	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/100$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sistema			preosjetljivost	
Poremećaji živčanog sistema	glavobolja	omaglica	sommolencija, sinkopa	
Srčani poremećaji	tahikardijske palpitacije		angina pektoris	
Krvžilni poremećaji	naleti crvenila	hipotenzija		
Poremećaji probavnog sistema		dispepsija, mučnina, abdominalna bol gornjeg dijela	proljev, povraćanje	hipertrofija gingive ¹ , zamućena peritonealna tekućina ¹
Poremećaji jetre i žuči				povećane transaminaze u serumu ¹
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, pruritus	urtikarija	angioedem ¹
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		mialgija		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema		poliurijska polakizurija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	periferni edemi	astenija, umor	bol u grudima	

¹ neželjena dejstva iz spontanih prijava diljem svijeta nakon stavljanja lijeka u promet

Opis odabralih neželjenih dejstava

U placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima incidencija perifernih edema bila je 0,9% s lerknidipinom 10-20 mg i 0,83% s placebom. Ova učestalost je dostigla 2% u cijelokupnoj praćenoj populaciji uključujući dugotrajna klinička ispitivanja. Čini se da lerknidipin ne utiče negativno na nivo šećera u krvi ili serumskih lipida.

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 anginoznih napada. U izolovanim slučajevima zabilježen je infarkt miokarda.

Prijavljanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom 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 bezbjednosnog 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 nasoj 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: www.almbih.gov.ba. Popunjeno obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Velika Mlađenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: b.tubic@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Nakon stavljanja lerknidipina 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 može se očekivati prekomjerna periferna vazodilatacija sa 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.

Lječenje

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: selektivni blokatori kalcijumskih kanala sa primarno vaskularnim efektom, (derivati dihidropiridina)

ATC kod: C08CA13

Mehanizam djelovanja

Lerknidipin je antagonist kalcijuma iz grupe dihidropiridina koji inhibira transmembranski ulazak kalcijuma u srčani mišić i glatke mišiće. Mechanizam njegovog antihipertenzivnog djelovanja rezultat je direktnog relaksirajućeg efekta na glatke mišiće krvnih žila sa posljedičnim smanjenjem ukupnog perifernog otpora.

Farmakodinamički efekti

Iako je njegovo poluvrijeme u plazmi kratko, lerkanidipin ima produženo antihipertenzivno djelovanje zbog svoga visokog membranskog partijskog koeficijenta, a zbog visoke vaskularne selektivnosti nema negativno inotropno djelovanje.

Budući da vazodilatacijsko djelovanje lerkanidipina nastupa postepeno, rijetko je zabilježena akutna hipotenzija sa refleksnom tahikardijom kod hipertenzivnih bolesnika.

Kao i kod drugih asimetričnih 1,4-dihidropiridina, za antihipertenzivno djelovanje lerkanidipina uglavnom je odgovoran njegov (S)-enantiomer.

Klinička djelotvornost i sigurnost

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

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

Pored kliničkih ispitivanja koja su provedena u cilju podupiranja terapijskih indikacija, provedeno je i malo nekontrolisano, ali randomizirano ispitivanje na bolesnicima sa teškom hipertenzijom (srednji \pm s.d. dijastolički pritisak od $114,5 \pm 3,7$ mmHg). Normalizacija krvnog pritiska postignuta je u 40% od 25 bolesnika liječenih sa 20 mg jedanput na dan, te u 56% od 25 bolesnika liječenih sa 10 mg lerkanidipina dvaput dnevno. U dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju kod bolesnika sa izoliranoj sistoličkom hipertenzijom, lerkanidipin je djelotvorno snizio sistolni krvni pritisak sa srednjih početnih vrijednosti od $172,6 \pm 5,6$ mmHg na $140,2 \pm 8,7$ mmHg.

Nije provedeno kliničko ispitivanje u pedijatrijskoj populaciji.

5.2. Farmakokinetički podaci

Apsorpcija

Lerkanidipin se u potpunosti apsorbuje nakon peroralne primjene u dozama od 10 do 20 mg.

Maksimalne koncentracije u plazmi od $3,30 \text{ ng/ml} \pm 2,09$ s.d., odnosno $7,66 \text{ ng/ml} \pm 5,90$ s.d., postižu se 1,5-3 sata nakon primjene.

Oba enantiomera lerkanidipina pokazuju sličan profil koncentracije u plazmi; vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi je jednako, maksimalna koncentracija u plazmi i AUC su prosječno 1-2 puta više kod (S)-enantiomera, dok je poluvrijeme eliminacije oba enantiomera skoro jednak. Nije uočena "in vivo" interkonverzija enantiomera.

Zbog izrazitog metabolizma prvog prolaza, apsolutna bioraspoloživost lerkanidipina nakon peroralne primjene kod bolesnika na pun želudac iznosi oko 10%, a smanjuje se na jednu trećinu nakon primjene natašte u zdravim dobrovoljacima.

Bioraspoloživost lerkanidipina se nakon peroralne primjene četverostruko povećava ako se uzme najkasnije 2 sata nakon vrlo masnog obroka. Zbog toga lerkanidipin treba uzimati prije jela.

Distribucija

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

Stupen vezanja lerkanidipina na bjelančevine u plazmi prelazi 98%. Budući da je nivo bjelančevina u plazmi snižen kod bolesnika sa teško oštećenom funkcijom bubrega ili jetre, može se povećati slobodna frakcija lijeka.

Biotransformacija

Lerkanidipin se opsežno metabolizuje djelovanjem CYP3A4 pa se nepromijenjeni lijek ne može naći u urinu ili fecesu. Pretežno se pretvara u inaktivne metabolite i oko 50% doze izlučuje urinom.

In vitro pokusi sa humanim jetrenim mikrosomima pokazali su da lerkanidipin u određenoj mjeri inhibira CYP3A4 i CYP2D6 u koncentracijama koje su 160, odnosno 40 puta veće od maksimalnih koncentracija u plazmi postignutih nakon primjene doze od 20 mg.

Nadalje, ispitivanja interakcije kod ljudi pokazala su da lerkanidipin ne mijenja koncentraciju midazolama u plazmi, tipičnog supstrata CYP3A4, niti metoprolola, tipičnog supstrata CYP2D6.

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

Eliminacija

Lerkanidipin se izlučuje prvenstveno biotransformacijom.

Prosječno poluvrijeme eliminacije iznosi 8-10 sati, a terapijsko djelovanje traje 24 sata zbog njegovog snažnog vezanja na membranske lipide. Nakon višekratne primjene lijeka nije dolazilo do akumulacije.

Linearnost/nelinearnost

Nakon peroralne primjene lerkanidipina, u plazmi se postižu koncentracije lerkanidipina koje nisu direktno proporcionalne dozi (nelinearna kinetika). Nakon primjene doze od 10, 20 ili 40 mg, maksimalne koncentracije u plazmi bile su u omjeru 1:3:8, a površine ispod krivulja koncentracija-vrijeme (AUC) u omjeru 1:4:18, što upućuje na progresivno zasićenje metabolizma prvog prolaza. U skladu s tim, raspoloživost raste sa povećanjem doze.

Posebne populacije

U starijih bolesnika te u bolesnika sa blago do umjerenog oštećenog funkcijom bubrega ili jetre, farmakokinetička svojstva lerkanidipina bila su slična onima u opštoj populaciji; veće koncentracije lijeka (oko 70%) zabilježene su kod bolesnika sa teško oštećenom funkcijom bubrega te kod bolesnika zavisnih o dijalizi. Kod bolesnika sa umjerenom do teško oštećenom funkcijom jetre, sistemski bioraspoloživost lerkanidipina će se vjerovatno povećati budući da se lijek u normalnim okolnostima opsežno metabolizuje u jetri.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

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

Ispitivanja sigurnosne farmakologije na životinjama nisu, kod primjene antihipertenzivnih doza, pokazala efekte na autonomni nervni sistem, središnji nervni sistem, kao ni na gastrointestinalnu funkciju.

Relevantni efekti uočeni u dugotrajnim ispitivanjima na štakorima i psima bili su povezani, izravno ili neizravno, sa poznatim efektima visokih doza antagonistika kalcijuma, koji pretežno odražavaju pojačanu farmakodinamičku aktivnost.

Lerkanidipin nije pokazao genotoksičnost niti postoje dokazi o kancerogenosti.

Liječenje lerkanidipinom nije uticalo na plodnost i opštu reproduktivnu funkciju štakora.

Nije bilo dokaza o teratogenom djelovanju kod štakora i kunića; međutim, visoke doze lerkanidipina davane štakorima izazvale su preimplantacijske i postimplantacijske gubitke fetusa i zastoj u fetalnom razvoju.

Lerkanidipinhlorid je uzrokovao distociju kad je primijenjen u visokim dozama (12 mg/kg/dan) tokom poroda.

Distribucija lerkanidipina i/ili njegovih metabolita kod gravidnih životinja i njihovo izlučivanje u mlijeko nisu ispitivani.

Metaboliti lerkanidipina nisu bili zasebno ispitivani u toksikološkim ispitivanjima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

CORNELIN, 10 mg, film tablete:

Jezgro:

Laktoza, monohidrat

Skrob, kukuruzni preželatiniziran

Kroskarmeloga-natrijum

Hipromeloza (Hidroksipropilmetylceluloza)

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Magnezijum-stearat.

Film:

Opadry yellow smjesa za film sadrži:

Hipromeloza (Hidroksipropilmetylceluloza)

Makrogol
Titan-dioksid
Talk
Gvožđe (III)-oksid, žuti.

CORNELIN, 20 mg, film tablete:

Jezgro:

Laktoza, monohidrat
Skrob, kukuruzni preželatiniziran
Kroskarmeloza-natrijum
Hipromeloza (Hidroksipropilmetylceluloza)
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezijum-stearat

Film:

Opadry pink smesa za film sadrži:
Hipromeloza (Hidroksipropilmetylceluloza)
Makrogol
Titan-dioksid
Talk
Gvožđe (III)-oksid, crveni.

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

CORNELIN, 10 mg, film tablete:

3 godine.

CORNELIN, 20 mg, film tablete:

5 godina.

Lijek ne treba primjenjivati poslije datuma označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Čuvati u originalnom pakovanju u cilju zaštite od svjetlosti.

Čuvati van domaćaja i vidokruga djece.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

CORNELIN, 10mg, film tablete:

PVC/PVdC/Al blister. U originalnom pakovanju se nalazi 6 blistera sa po 10 film tableta.

CORNELIN, 20 mg, film tablete:

PVC/PVdC/Al blister. U originalnom pakovanju se nalazi 6 blistera sa po 10 film tableta.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

Proizvođač gotovog lijeka

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka

Novaković bb, Banja Luka, BiH

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

Cornelin, film tableta, 60 x 10 mg: 04-07.3-2-11149/20 od 14.12.2021.

Cornelin, film tableta, 60 x 20 mg: 04-07.3-2-11150/20 od 14.12.2021.