

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LERCİX 10 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her film kaplı tablet;

Etkin madde:

Lerkanidipin hidroklorür.....10 mg (9,4 mg lerkanidipin'e eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı).....64,35 mg

Yardımcı maddelerin listesi için bölüm 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Hızlı salım yapan, sarı renkli, bir tarafı çentikli, bikonveks, yuvarlak film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

LERCİX 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-adrenoseptör blokör (atenolol), diüretik (hidroklorotiyazid) veya bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (kaptopril ya da enalapril) tedavisine LERCİX'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.

LERCİX şiddetli hepatik yetmezliği olan hastalarda ya da hemodiyalize giren hastalar dahil olmak üzere, şiddetli renal yetmezliği olanlarda (GFR <30 ml/dk) kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriyatrik 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 ekisiyanına aşırı duyarlılık var ise,
- Kalpte sol ventrikül çıkış yolu tıkanması var ise,
- Tedavi edilmemiş konjestif kalp yetmezliği var ise,
- Stabil olmayan anjina pektoris varsa veya son bir ay içinde miyokard enfarktüsü geçirilmiş ise,
- Şiddetli hepatik yetmezlik
- Diyalize giren hastalar dahil olmak üzere, şiddetli renal yetmezliği (GFR <30 ml/dk) olan hastalar,
- Aşağıdakilerle birlikte kullanımı var ise:
 - CYP3A4'ün güçlü inhibitörleri (bkz. bölüm 4.5)
 - siklosporin (bkz. bölüm 4.5)
 - greyfurt ya da greyfurt suyu (bkz. bölüm 4.5)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hasta sinüs sendromu

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

Sol ventriküler fonksiyon bozukluğu

Hemodinamik kontrollü çalışmalar ventriküler fonksiyon bozuklukları göstermemiş olmasına rağmen, sol ventrikül disfonksiyonlu hastalarda da özen gerekmektedir.

İskemik kalp hastalığı:

Bazı kısa etkili dihidropiridinlerin, iskemik kalp hastalıkları olan hastalarda yüksek kardiyovasküler risk ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Lerkanidipin uzun etkili olmasına rağmen böyle hastalarda dikkat gerekmektedir.

Bazı dihidropiridinler nadiren prekordiyal ağrı ya da anjina pektorisese 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 10 mg/gün bu alt gruplar tarafından tolere edilebilmesine rağmen, günlük dozun 20 mg'a çıkartılmasına dikkatle yaklaşılmalıdır.

Orta şiddette hepatik yetmezliği olan hastalarda antihipertansif etki artabilir ve bu nedenle doz ayarlaması düşünülmelidir.

LERCİX şiddetli hepatik yetmezliği olan hastalarda ya da hemodiyalize veya peritoneal diyalize giren hastalar dahil olmak üzere, şiddetli renal yetmezliği olanlarda (GFR <30 ml/dak.) kontrendikedir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.3).

Periton diyalizi

Lerkanidipin, periton diyalizi hastalarında bulanık peritoneal atık oluşması ile ilişkilendirilmiştir. Bulanıklık, periton atıklarında artan trigliserit konsantrasyonundan kaynaklanmaktadır. Mekanizma bilinmemekle birlikte bulanıklık, lerkanidipin kullanımı bırakıldıktan hemen sonra düzelme eğilimindedir. Bu, ayırt edilmesi gereken önemli bir durumdur; çünkü bulanık peritoneal atık, gereksiz hastaneye yatışa sebebiyet veren ve ampirik antibiyotik uygulaması gerektiren infektif peritonit ile karıştırılabilir.

CYP3A4 indükleyici ilaçlar

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

Alkol

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

Pediyatrik popülasyon:

Lerkanidipin'in etkinliği ve güvenilirliği çocuklarda gösterilmemiştir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 64,35 mg laktoz monohidrat içerir. Nadir kalımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz – galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Eş zamanlı uygulamanın kontrendikasyonları

CYP3A4 inhibitörleri

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

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

Siklosporin

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.

Siklosporin ve lerkanidipin bir arada kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Greyfurt veya greyfurt suyu

Diğer dihidropiridinlerde olduğu gibi, lerkanidipin greyfurt veya greyfurt suyu ile metabolizmasının inhibe olmasına duyarlıdır, bu da sistemik yararlanımı ve hipotansif etkisindeki artışla sonuçlanır.

LERCİX greyfurt veya greyfurt suyu ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Eş zamanlı kullanım önerilmemektedir:

CYP3A4 indükleyicileri

Antihipertansif etki azalabileceğinden ve kan basıncının alışılmış olandan daha sık izlenmesi gerektiğinden, LERCİX'in, antikonvülzanlar (örneğin; fentoin, fenobarbital, karbamazepin) ve rifampisin gibi CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanımına dikkatle yaklaşılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Alkol

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

Doz ayarlaması dahil, alınacak önlemler

CYP3A4 substratları

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

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.

Metoprolol

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

Digoksin

Kronik olarak β -metildigoksin ile tedavi edilen hastalarda 20 mg lerkanidipinin eş zamanlı kullanımı farmakokinetik etkileşim belirtisi göstermemiştir. Ancak digoksinin C_{maks} değerinde ortalama %33 artış görülürken, EAA ve renal klirenste dikkate değer bir değişiklik olmamıştır. Eş zamanlı digoksin tedavisi gören hastalar, digoksin toksisite belirtilerine karşı yakından izlenmelidir.

Diğer ilaçlarla eş zamanlı kullanımı

Fluoksetin

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

Simetidin

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

Simvastatin

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

Diüretikler ve ADE inhibitörleri

Lerkanidipin diüretikler ve ADE inhibitörleriyle güvenli bir şekilde kullanılmaktadır.

Kan basıncını etkileyen diğer ilaçlar

Diğer tüm antihipertansif ilaçlarda olduğu üzere lerkanidipin de kan basıncını etkileyen, üriner semptomların tedavisi için uygulanan alfa-blokerler, trisiklik antidepresanlar, nöroleptikler gibi diğer ilaçlar ile birlikte uygulandığında, hipotansif etkilerde bir artış gözlenebilir. Buna karşılık, kortikosteroidlerle birlikte kullanımıyla hipotansif etkide azalma gözlenebilir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda etkili bir doğum kontrol yöntemi uygulanmadan LERCİX kullanılması önerilmemektedir.

Gebelik dönemi

Hamilelikte lerkanidipin kullanımı ile ilişkili herhangi bir veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarında teratojenik bir etki görülmemiştir (bkz. bölüm 5.3) ancak bu etkiler diğer dihidropiridin bileşikleriyle gözlenmiştir. LERCİX kullanımı hamilelik süresinde önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

Lerkanidipin ve/veya metabolitlerinin anne sütüne geçişi bilinmemektedir. Yeni doğan ve bebeklerde risk göz ardı edilemez. LERCİX emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Lerkanidipin ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır. Kalsiyum kanal blokörleri ile tedavi edilen bazı hastalarda spermatozoa başında döllenede 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

LERCİX'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

Güvenlilik profilinin özeti

Lerkanidipinin 10-20 mg/gün dozunda güvenliliği, çift körlü, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda (1200 hasta lerkanidipin, 603 hasta plasebo almıştır) ve lerkanidipin alan toplam 3676 hipertansif hastanın dahil olduğu aktif kontrollü/kontrollü olmayan, uzun süreli klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir.

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimde en yaygın raporlanan advers reaksiyonlar; periferel ödem, baş ağrısı, yüzde kızarma, taşikardi ve palpitasyonlardır.

Advers reaksiyonların listesi:

Aşağıda klinik çalışmalarda ve makul bir nedensel ilişkinin mevcut olduğu dünya çapında pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilen advers reaksiyonların 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). Her sıklık grubunda, gözlenen advers reaksiyonlar, ciddiyette azalmaya göre sıralanmaktadır:

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Hipersensitivite

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Seyrek: Somnolans, senkop

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Taşikardi, palpitasyonlar

Seyrek: Anjina pektoris

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Yüzde kızarma

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Dispepsi, bulantı, üst abdominal ağrı

Seyrek: Kusma, diyare

Bilinmiyor: Gingival hipertrofi¹, peritoneal bulanık atık¹

Hepatobiliyer bozukluklar

Bilinmiyor: Serum transaminaz artışı¹

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, prurit

Seyrek: Ürtiker
Bilinmiyor: Anjiyoödem¹

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları
Yaygın olmayan: Miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan: Poliüri
Seyrek: Pollakiüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Periferik ödem
Yaygın olmayan: Asteni, yorgunluk
Seyrek: Göğüs ağrısı

¹ Dünya çapında pazarlama sonrası spontan raporlama deneyiminden elde edilen advers reaksiyonlar

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, periferik ödem insidansı lerkanidipin 10-20 mg ile %0,9 ve plasebo ile %0,83 olmuştur. Bu sıklık, uzun dönem klinik çalışmalar da dahil olmak üzere toplam çalışma popülasyonunda %2'ye ulaşmıştır.

Lerkanidipin'in kan şekeri veya serum lipid seviyelerini olumsuz yönde etkilediği görülmektedir.

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

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

Lerkanidipinin pazarlama sonrası deneyiminde, dozun 30-40 mg ila 800 mg arasında değiştiği, intihar girişimi raporları da dahil olmak üzere bazı aşırı doz vakaları bildirilmiştir.

Semptomlar:

Diğer dihidropridinlerde olduğu gibi, lerkanidipin doz aşımı, aşırı periferik vazodilatasyon ile birlikte belirgin hipotansiyon ve refleks taşikardi ile sonuçlanır. Bununla birlikte, çok yüksek

dozlarda, bradikardi ve negatif inotropik etkiye neden olacak şekilde periferal seçicilik yitirilebilir. Doz aşımı vakalarıyla ilişkili en yaygın advers reaksiyonlar hipotansiyon, baş dönmesi, baş ağrısı ve palpitations olmuştur.

Tedavi:

Klinik olarak belirgin hipotansiyon; kalp ve solunum fonksiyonlarının sık izlenmesini, ekstremitelerin yükselmesini ve dolaşımdaki sıvı hacmi ile idrar çıkışına dikkat edilmesini içeren aktif kardiyovasküler destek gerektirir. Lerkanidipinin uzun süreli farmakolojik etkisi göz önünde bulundurulduğunda, hastanın kardiyovasküler durumunun en az 24 saat boyunca izlenmesi gereklidir. Ürünün protein bağlanması yüksek olduğu için diyalizin etkili olması beklenmemektedir. Orta ila şiddetli zehirlenmelerin beklendiği hastalar yoğun bakım ortamında gözlenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif kalsiyum kanal blokörleri (vasküler etkisi baskın olan) – 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 periferal direnci azaltmasından kaynaklanmaktadır.

Farmakodinamik etkiler:

Kısa farmakokinetik plazma yarı ömrüne karşın lerkanidipin, yüksek membran partiyon 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 asimetric 1,4 – dihidropiridinlerde olduğu gibi, lerkanidipinin antihipertansif etkisi esas olarak kendi (S)-enantiyomerinden kaynaklanır.

Klinik etkinlik ve güvenlilik::

Lerkanidipinin 10-20 mg /gün dozunda etkinlik ve güvenliliği, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda (1200 hasta lerkanidipin, 603 hasta plasebo almıştır) ve lerkanidipin alan toplam 3676 hipertansif hastanın dahil olduğu aktif kontrollü/kontrollü olmayan, uzun süreli klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir.

Klinik çalışmaların çoğu, hafif ila orta dereceli esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda (yaşlı ve diyabetik hastalar dahil), lerkanidipinin tek başına kullanımı veya ADE inhibitörü, diüretikler veya beta blokerlerle kombinasyon halinde kullanılması ile gerçekleştirilmiştir.

Terapötik endikasyonları desteklemek için yürütülen klinik çalışmalara ek olarak şiddetli hipertansiyonu ($114,5 \pm 3,7$ mm-Hg ortalama diyastolik kan basıncı) olan hastalarla yürütülen bir başka küçük kontrolsüz fakat randomize çalışma, günde bir kez 20 mg lerkanidipin alan 25 hastanın %40'ında ve günde iki kez 10 mg lerkanidipin alan 25 hastanın %56'sında kan basıncının normalize edildiğini göstermiştir. İzole sistolik hipertansiyonlu hastalarda plaseboya karşı çift kör, randomize, kontrollü bir çalışmada, lerkanidipin sistolik kan basıncını $172,6 \pm 5,6$ mm-Hg ortalama başlangıç değerinden $140,2 \pm 8,7$ mm-Hg'ye düşürmede etkili olmuştur.

Pediyatrik popülasyonda herhangi bir klinik çalışma gerçekleştirilmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Lerkanidipin 10 – 20 mg olarak ağızdan kullanılmasından sonra tamamen emilir ve sırasıyla, $3,3$ ng/ml \pm $2,09$ ve $7,66$ ng/ml \pm $5,9$ 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 güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler farmakolojik güvenlik, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite, 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

Kroskarmeloz sodyum

Bütildihidroksitoluen

Magnezyum stearat

Mikroselak® 100

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı)

Mikrokristalinselüloz

Aquaris Prime™ BAP 314184 Sarı

Hipromelloz

Polietilenglikol

Titanyum dioksit

Talk

Sarı demir oksit

6.2. Geçimsizlikler

Uygulanmaz.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C altındaki oda sıcaklığında ve ışıktan koruyarak saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Ürünümüz opak PVC/PE/PVDC-Alüminyum Folyo ile ambalajlanır. Blisterler karton kutular içerisinde paketlenir. Bir kutu içerisinde 30 adet tablet içeren blister ambalajlarda kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. 34303 No:1

Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

E-mail: deva@devaholding.com.tr

8.RUHSAT NUMARASI

2021/98

9.İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.04.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ