

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Monopin  
4 mg, filmom obložena tableta  
lacidipin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 4 mg lacidipina.

Za potpuni popis pomoćnih tvari vidjeti poglavlje 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela, bikonveksna, ovalna filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom "4", razdjelnim urezom i "LC" na jednoj strani i glatka s druge strane.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Lacidipin je indiciran za liječenje hipertenzije, bilo sam ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivima, uključujući antagoniste  $\beta$ -adrenoreceptora, diuretike, te ACE-inhibitore.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### *Odrasli:*

Liječenje hipertenzije treba prilagoditi intenzitetu bolesti, te pojedinačnom odgovoru. Preporučena početna doza iznosi 2 mg jedanput na dan. Doza se može povećati na 4 mg (a onda, ukoliko je potrebno, na 6 mg) nakon što se ostavi dovoljno vremena da nastupi potpuni farmakološki učinak lijeka. To u praksi ne bi trebalo biti manje od 3 do 4 tjedna. Pokazalo se da dnevne doze iznad 6 mg nisu značajno djelotvornije.

Lacidipin treba uzimati svaki dan u isto vrijeme, najbolje ujutro.

##### *Bolesnici sa oštećenjem jetre:*

Početna doza u tih bolesnika iznosi 2 mg.

Lacidipin se prvenstveno metabolizira u jetri, pa zbog toga postoji mogućnost da bioraspoloživost Lacidipina poraste u bolesnika sa oštećenjem jetre, a da hipotenzivni učinak bude povećan. Te bolesnike treba pažljivo nadzirati, a u teškim se slučajevima može pokazati da je potrebno smanjiti dozu.

##### *Bolesnici s bubrežnom bolešću:*

S obzirom na to da se lacidipin ne izlučuje bubrezima, u bolesnika s bubrežnom bolešću nije potrebno prilagođavati dozu.

##### *Primjena u djece:*

Budući da nema iskustva o sigurnosti primjene i učinkovitosti kod djece, taj se lijek ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

##### *Stariji bolesnici:*

Nije potrebno prilagođavati dozu.

#### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na neku od pomoćnih tvari. U bolesnika s ranijom alergijskom reakcijom na neki drugi dihidropiridin, lacidipin se smije upotrebljavati samo vrlo pažljivo jer postoji veliki teoretski rizik od unakrsne reaktivnosti.

Kao i u slučaju drugih antagonista kalcija, primjenu lacidipina treba prekinuti u bolesnika u kojih se razvije kardiogeni šok i nestabilna angina. Usto, pokazalo se da dihidropiridini smanjuju protok krvi kroz koronarne arterije u bolesnika s aortnom stenozom, pa je u takvih bolesnika lacidipin kontraindiciran.

Lacidipin se ne smije primjenjivati tokom ili unutar mjesec dana od infarkta miokarda.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

U specijaliziranim studijama pokazalo se da lacidipin ne djeluje negativno na spontanu funkciju sinusatrijskog (SA) čvora, niti da uzrokuje prolongiranu provodljivost unutar atrioventrikulskog (AV) čvora. No, treba imati na umu teoretski potencijal antagonista kalcijevih kanala da negativno djeluje na aktivnost SA i AV čvorova, pa je zbog toga potrebno oprezno primjenjivati lacidipin u bolesnika s već postojećim abnormalnostima u aktivnosti SA i AV čvorova.

Kao što je zabilježeno kod drugih dihidropiridinskih antagonista kalcijevih kanala, lacidipin treba oprezno primjenjivati u bolesnika s kongenitalnom ili stečenom QT prolongacijom. Lacidipin treba također oprezno primjenjivati u bolesnika koji se istovremeno liječe lijekovima za koje se zna da prolongiraju QT interval, kao što su antiaritmici I i III grupe, triciklički antidepresivi, određeni antipsihotici, antibiotici (npr. eritromicin) i neki antihistaminici (npr. terfenadin).

Kao i kod drugih antagonista kalcijevih kanala, lacidipin treba oprezno primjenjivati u bolesnika sa slabom srčanom rezervom.

Kao i kod drugih dihidropiridinskih antagonista kalcijevih kanala, lacidipin treba pažljivo primjenjivati u bolesnika s nestabilnom anginom pektoris.

Lacidipin treba oprezno primjenjivati u bolesnika nakon nedavnog infarkta miokarda.

Lacidipin treba oprezno primjenjivati u bolesnika sa oštećenom funkcijom jetre, jer se antihipertenzivni učinak može povećati.

Nije dokazano da lacidipin utječe na toleranciju glukoze ili da mijenja kontrolu dijabetesa.

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

#### 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Za lacidipin je poznato da ga metabolizira citokrom CYP3A4, te s toga treba oprezno primjenjivati Monopin sa lijekovima koji su inhibitori CYP3A4 enzima (ketokonazol, itrakonazol) ili induktori CYP3A4 enzima (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital i rifampicin) i po potrebi prilagoditi dozu.

##### *Ostali antihipertenzivi*

Istovremena primjena lacidipina s drugim lijekovima za koje je prihvaćeno da imaju hipotenzivni učinak, uključujući antihipertenzive (npr. diuretike, antagoniste  $\beta$ -adrenergičkih receptora ili ACE-inhibitore), može imati dodatni hipotenzivni učinak.

##### *Alkohol*

Kao i za sve vasodilatacijske antihipertenzive, potreban je oprez ako se alkohol konzumira istovremeno.

##### *Sok od grejpa*

Kao i kod drugih dihidropiridina, lacidipin se ne smije uzimati sa sokom od grejpfruta jer se time može promijeniti bioraspoloživost.

Lacidipin se u velikoj mjeri veže na proteine (>95%) na albumin i  $\alpha_1$ -kiselu glikoprotein.

U studijama sa često primjenjivanim antihipertenzivima ili s tolbutamidom ili varfarinom nisu utvrđene nikakve specifične farmakodinamičke interakcije.

U kliničkoj studiji kod bolesnika s bubrežnim transplantacijama kod kojih je primjenjivan ciklosporin, pokazalo se da lacidipin sprječava smanjenje protoka i glomerulske filtracije.

#### 4.6. Trudnoća i dojenje

##### *Trudnoća*

Nema podataka o sigurnosti primjene lacidipina kod trudnica.

Studije na životinjama pokazale su da nema teratogenih ili embriotoksičnih učinaka (vidi poglavlje 5.3). Treba imati na umu mogućnost da lacidipin može uzrokovati relaksaciju mišića uterusa u vrijeme poroda (vidi poglavlje 5.3).

### Dojenje

Ispitivanja prijenosa putem mlijeka kod životinja pokazala su da postoji vjerojatnost da će se lacidipin (ili njegovi metaboliti) izlučivati u majčino mlijeko.

Dakle, korištenje lacidipin treba izbjegavati tokom laktacije. Ako je neophodno provođenje terapije sa lacidipinom, dojenje treba prekinuti.

Lacidipin se upotrebljava u trudnoći ili tokom razdoblja dojenja samo onda, kada korist po majku veća u odnosu na mogućnost štetnih učinaka po novorođenče.

### Plodnost

Kod bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala, uočene su reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija koji mogu utjevati na trudnoću.

### 4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Lacidipin može uzrokovati omaglicu. Bolesnike treba upozoriti da ne upravljaju vozilom i ne rade na mašinama, ako osjete omaglicu ili slične simptome.

### 4.8. Nuspojave

Da bi se odredila učestalost vrlo čestih do rijetkih nuspojava, korišteni su podaci iz velikih kliničkih ispitivanja.

Nuspojave su klasificirane po učestalosti i organskim sistemima na slijedeći način; vrlo često  $\geq 1/10$ , često  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ , manje često  $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ , rijetko  $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ , vrlo rijetko  $< 1/10.000$ . Unutar svake grupacije učestalosti nuspojave su prikazane po redoslijedu sve manje ozbiljnosti.

Lacidipin se obično dobro podnosi. Neki bolesnici mogu osjetiti manje nuspojave koje se odnose na vlastito farmakološko djelovanje periferne vazodilatacije. Takvi učinci, koji su označeni znakom #, obično su prolazni i obično nestaju tokom nastavka primjene lacidipina u istoj dozi.

Organski sistem	Nuspojava
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	
Često	#Glavobolja, #omaglica
Rijetko	depresija
Vrlo rijetko	tremor
Nepoznata učestalost	Ekstapiramidalni sindrom je prijavljen sa inhibitorima kalcijevih kanala
<b>Srčani poremećaji</b>	
Često	#Palpitacija
Manje često	Pogoršanje osnovne angine pektoris*
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Često	#Valovi vrućine
<b>Poremećaji probavnog sistema</b>	
Često	Želučane smetnje, mučnina
Manje često	Hiperplazija gingive
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Često	Kožni osip (uključujući eritem i svrbež)
Rijetko	Angioedem, urtikarija
<b>Poremećaji koštano-mišićnog sistema</b>	
Rijetko	Grčevi u mišićima
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</b>	
Često	Poliurija
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Često	Astenija, # edem
<b>Pretrage</b>	
Često	Reverzibilni porast alkalne fosfataze (klinički značajna povećanja su manje česta).

\*Kao i kod drugih dihidropiridina, kod malog je broja bolesnika, osobito na početku liječenja, zabilježeno pogoršanje osnovne angine pektoris. To će se vjerojatnije dogoditi u bolesnika sa simptomatskom ishemijskom bolesti srca.

#### 4.9 Predoziranje

##### *Simptomi:*

Nema zabilježenih podataka o predoziranju lacidipinom. Očekivani bi simptomi mogli obuhvaćati prolongiranu perifernu vazodilataciju povezanu s hipotenzijom i tahikardijom. Mogle bi nastupiti bradikardija ili prolongirana AV provodljivost.

##### *Terapija:*

Nema specifičnog antidota. Treba primijeniti standardne opće mjere za kontrolu srčane funkcije i odgovarajuće suportivne i terapijske mjere.

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1 Farmakodinamička svojstva

##### *Farmakoterapijska skupina:*

C08CA09 - Pripravci koji djeluju na kardiovaskularni sistem; Blokatori kalcijevih kanala; Selektivni blokatori kalcijevih kanala s primarno vaskularnim učinkom; Derivati dihidropiridina.

Lacidipin je specifični antagonist kalcijevih kanala s predominantnom selektivnošću za kalcijeve kanale u glatkim mišićima krvnih žila.

Njegovo je glavno djelovanje dilatacija perifernih arteriola, smanjujući periferni vaskularni otpor i snižavajući krvni tlak.

Nakon oralne primjene 4 mg lacidipina kod zdravih dobrovoljaca, zapažena je minimalna prolongacija QT intervala. ( znači QTcF raste između 3,44 i 9,60 ms kod mladih i starijih ispitanika).

#### 5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon oralne primjene lacidipin se brzo ali slabo apsorbira iz probavnog sistema. U jetri prolazi kroz ekstenzivan metabolizam prvoga prolaza. Apsolutna bioraspoloživost iznosi u prosjeku oko 10%.

Vršne se plazmatske koncentracije postižu između 30 i 150 minuta nakon primjene. Tokom metabolizma lacidipina stvaraju se 4 glavna metabolita, koji imaju, ili uopće nemaju, malu farmakodinamičku aktivnost. Lijek se izlučuje prvenstveno jetrenim metabolizmom (koji uključuje P450 CYP3A4). Nema dokaza da lacidipin uzrokuje bilo indukciju, bilo inhibiciju jetrenih enzima. Oko 70% primijenjene doze izlučuje se u obliku metabolita stolicom, a ostatak kao metaboliti mokraćom.

Prosječni plazmatski poluživot lacidipina kreće se u rasponu od između 13 i 19 sati u stanju dinamičke ravnoteže.

#### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Jedini su značajni toksikološki nalazi s lacidipinom bili reverzibilni i slagali su se s poznatim farmakološkim učincima antagonista kalcijevih kanala u visokim dozama - smanjena kontraktilnost miokarda i hiperplazija gingive u štakora i pasa, te konstipacija u štakora.

Nakon davanja lacidipina skotnim štakorima ili kunićima nije se vidio dokaz razvojne toksičnosti. Lacidipin nije bio genotoksičan u nizu testova *in vitro* i *in vivo*. U miševa nije bilo dokaza kancerogenog potencijala. Sukladno drugim antagonistima kalcijevih kanala, u studiji kancerogenosti na štakorima postojao je porast benignih intersticijskih staničnih tumora na testisu. No, endokrini mehanizmi, za koje se vjeruje da su uključeni u stvaranje intersticijske stanične hiperplazije i adenoma u štakora, nisu relevantni za ljude.

### 6 FARMACEUTSKI PODACI

#### 6.1 Popis pomoćnih tvari

##### *Jezgra tablete:*

Povidon

Laktoza, bezvodna

Natrij škroboglikolat, vrste A

Magnezij stearat

##### *Film ovojnica:*

Aqua Polish white 015.10 SP:

Titan dioksid (E171)

Hidroksipropilmetilceluloza

Arapska guma

Laktoza monohidrat  
Talk

**6.2 Inkompatibilnosti**  
Nije primjenjivo

**6.3 Rok trajanja**  
2 godine.

**6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**  
Lijek čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakiranju zaštićeno od svjetlosti.

**6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakiranja (spremnika)**  
30 (3x10 ) filmom obloženih tableta u (OPA/Al/PVC//Al) blisteru

**6.6 Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka**  
Nema posebnih zahtjeva

**6.7. Režim izdavanja**  
Lijek se izdaje uz liječnički recept.

**7. Naziv i adresa proizvođača ( administrativno sjedište):**  
PLIVA Hrvatska d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovića 25 Zagreb, Hrvatska

**Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet):**

PLIVA Hrvatska d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovića 25 Zagreb, Hrvatska

**Naziv i adresa nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet**  
PLIVA d.o.o. Sarajevo  
Trg heroja 10, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

**8. Broj i datum odobrenja za stavljanje lijeka u promet:**  
04-07.1-3477/12 od 01.02.2013.

**9. Datum revizije Sažetka opisa svojstava lijeka**  
Novembar, 2012

