

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LİBRADİN® 20 mg modifiye salımlı kapsül.

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir kapsülde; 20 mg barnidipin hidroklorür bulunur.

Yardımcı madde(ler):

Sukroz (190 mg)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Modifiye salımlı kapsül.

Parlak-sarımsı granüleler ve az miktarda kaydırıcı toz bulunan, sarı renkli, baskılı, sert jelatin kapsüller.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hafif-orta dereceli esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi: Önerilen başlangıç dozajı, sabahları alınmak üzere günde bir kez 10 mg'dır. Gerekli görüldüğü takdirde dozaj, günde bir kez 20 mg'a çıkartılabilir. Dozajı artırma kararı, yalnızca başlangıç dozajında tam stabilite elde edildikten sonra alınabilir. Bu, genellikle 3-6 haftalık bir süreyi kapsar.

Uygulama şekli: Kapsüller, tercihen bir bardak su ile alınır. LİBRADİN®, yemekten önce, yemek sırasında ve yemekten sonra alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği: Hafif-orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, dozaj günde bir kez 10 mg'dan 20 mg'a çıkarıldığında dikkatli olunmalıdır. **"4.3. Kontrendikasyonlar"** ve **"4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri"** bölümlerine bakınız.

Karaciğer yetmezliği: **"4.3. Kontrendikasyonlar"** bölümüne bakınız.

Pediyatrik popülasyon: 18 yaşın altındaki çocuklara ilişkin veri bulunmadığından, barnidipin çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon: Yaşlı hastalarda dozaj ayarlaması gerekli değildir. Tedavinin başlangıcında özel bir dikkat gösterilmesi önerilebilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Bileşenlerden bir ya da daha fazlasına veya herhangi bir dihidropiridine karşı bilinen aşırı duyarlılık.
- Karaciğer yetmezliği.
- Ağır böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi < 10 ml/dakika).
- Unstable angina pectoris ve akut miyokard infarktüsü (ilk 4 haftada).

- Tedavi edilmemiş kalp yetersizliği.
- *In vitro* etkileşim çalışmalarının sonuçlarına göre, güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile kombinasyon halinde kullanıldığında barnidipinin kan düzeyleri artabilir. Bu nedenle, antiproteazlar, ketokonazol, itrakonazol, eritromisin ve klaritromisin ile birlikte kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- LİBRADIN[®], hafif-orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi 10 ile 80 ml/dakika arasında olan hastalar) dikkatli kullanılmalıdır (“4.2. Pozoloji ve uygulama şekli” bölümüne bakınız).
- Bir kalsiyum antagonistinin negatif inotropik etki gösteren bir ilaçla kombinasyonu, yüksek risk taşıyan hastalarda (örneğin; miyokard infarktüsü hikayesi olan hastalar) kardiyak dekompanseasyon, hipotansiyon veya yeni bir miyokard infarktüsüne yol açabilir.
- Diğer tüm dihidropiridinlerde olduğu gibi, LİBRADIN[®], sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, sol ventrikül dışı akım kanalında obstrüksiyon ve sağ tarafında izole kardiyak dekompanseasyon (örneğin; core pulmonale) olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Barnidipin, NYHA evre III ya da IV’te olan hastalarda araştırılmamıştır.
- Barnidipin, hasta sinüsü (in situ pacemaker yoksa) bulunan hastalara uygulandığında dikkatli olunması önerilmektedir.
- *In vitro* çalışmalar, barnidipinin sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) tarafından metabolize edildiğini göstermektedir. Sitokrom P450 3A4 enzimini inhibe eden ya da indükleyen ilaçların barnidipinin farmakokinetiği üzerindeki etkisine ilişkin *in vivo* etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. *In vitro* etkileşim çalışmalarının sonuçları göz önüne alındığında, barnidipin hafif CYP3A4 inhibitörleri ya da indükleyicileri ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır (“4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri” bölümüne bakınız).
- Kapsüller sukroz içermektedir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

- Barnidipin ve diğer antihipertansif ilaçların birlikte uygulanması, kan basıncında ileri ölçüde düşmeye neden olabilir.
- LİBRADIN[®], beta-blokörler veya ACE inhibitörleri ile birlikte kullanılabilir.
- Barnidipinin farmakokinetik etkileşim profili, tam olarak araştırılmamıştır. *In vitro* çalışmalar, barnidipinin sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) tarafından metabolize edildiğini göstermektedir.
- CYP3A4’ü inhibe eden ya da indükleyen ilaçların barnidipinin farmakokinetiği üzerindeki etkisine ilişkin ayrıntılı *in vivo* etkileşim araştırmaları yapılmamıştır.
- *In vitro* veriler, siklosporinin barnidipinin metabolizmasını inhibe edebileceğini göstermektedir. *In vivo* bilgiler elde edilinceye kadar, barnidipin, antiproteazlar, ketokonazol, itrakonazol, eritromisin ve klaritromisin gibi güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte reçete edilmemelidir (“4.3. Kontrendikasyonlar” bölümüne bakınız). Hafif CYP3A4 inhibitörleri ya da indükleyicileri ile birlikte kullanım durumunda dikkatli davranılmalıdır. CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanım, barnidipin dozajının 20 mg’a yükseltilmesi için engelleyici bir faktördür.
- Spesifik bir etkileşim çalışmasında simetidin ile birlikte kullanım, barnidipinin plazma düzeylerinin ortalamasının iki katına çıkmasına yol açmıştır. Bu nedenle, barnidipin simetidin ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

- Barnidipin, fenitoin, karbamazepin ve rifampisin gibi enzim indükleyici ilaçlarla birlikte uygulandığında daha yüksek bir barnidipin dozu gerekli olabilir. Hastanın enzim indükleyici ilaç kullanımını bırakması gerektiğinde, barnidipin dozajının düşürülmesi düşünülmelidir.
- Diğerlerinin yanı sıra simvastatin, metoprolol, diazepam ve terfenadin ile yapılan *in vitro* etkileşim çalışmalarının sonuçlarına dayanarak, barnidipinin sitokrom P450 izoenzimleri tarafından metabolize edilen diğer ilaçların farmakokinetikleri üzerinde herhangi bir etkiye sahip olma olasılığının bulunmadığı düşünülmektedir.
- Bir *in vivo* etkileşim çalışması, barnidipinin digoksinin farmakokinetiğini etkilemediğini göstermiştir.
- Spesifik bir etkileşim çalışmasında, alkol barnidipinin plazma düzeylerinin artmasına (%40) yol açmıştır; bu artışın klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülebilir. Tüm vazodilatör ve antihipertansif ajanlarda olduğu gibi, birlikte alkol alımı etkilerini güçlendirebileceğinden dikkatli olunmalıdır.
- Greyfurt suyu ile uygulandığında barnidipin kinetiğinde anlamlı bir değişiklik olmamasına karşın, orta dereceli bir etki gözlenmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler: Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi, C' dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hamile kalmak isteyen ve barnidipin kullanan çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar doktorlarına danışmalıdırlar.

Gebelik dönemi

Barnidipinin gebelik veya laktasyon sırasında kullanımına ilişkin klinik deneyim mevcut değildir. Hayvan çalışmaları, gebelik, embriyonal/fetal veya doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. Sadece dolaylı etkiler gözlemlenmiştir (“5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri” bölümüne bakınız). Dihidropiridinler grubunda görülen doğum uzaması potansiyeli barnidipin ile gözlemlenmemiştir. Sonuç olarak, barnidipin gebelik sırasında yalnızca yararın fetus üzerindeki potansiyel riskten üstün olması durumunda kullanılabilir.

Laktasyon dönemi

Hayvan testlerinin sonuçları, barnidipinin veya metabolitlerinin insan sütüne geçtiğini göstermiştir. Bu nedenle, barnidipin kullanımı sırasında emzirme önerilmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

“5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri” bölümüne bakınız.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LİBRADIN®'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerine ilişkin herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Bununla birlikte, antihipertansif tedavi sırasında baş dönmesi/vertigo ortaya çıkabileceğinden dikkatli olunmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem organ sınıfı	10 mg'lık doz	20 mg 'lık doz
Sinir sistemi <ul style="list-style-type: none">Baş ağrısıBaş dönmesi/vertigo	Yaygın Yaygın	Çok yaygın Yaygın
Kardiyak rahatsızlıklar <ul style="list-style-type: none">Çarpıntı	Yaygın	Yaygın
Vasküler rahatsızlıklar <ul style="list-style-type: none">Sıcak basması	Yaygın	Çok yaygın
Genel uygulama yeri rahatsızlıkları <ul style="list-style-type: none">Periferik ödem	Yaygın	Çok yaygın

Semptomlar, tedavi sırasında azalma veya ortadan kaybolma (periferik ödem bir ay içinde; sıcak basması, baş ağrısı ve çarpıntı iki hafta içinde) eğilimi göstermektedir.

Deri döküntüsü ile alkalın fosfataz ve serum transaminazındaki geri dönüşümlü artış, diğer dihidropiridinlerin bilinen yan etkileridir. Barnidipin ile karaciğer enzimlerinde nadiren geçici ve geri dönüşümlü artışlar bildirilmesine karşın, bunlar klinik açıdan anlamlı olarak değerlendirilmemiştir.

Hiç gözlenmemiş olmasına rağmen, diğer dihidropiridinlerin kullanımı sırasında görülen bir yan etki olan gingiva hiperplazisi de akılda tutulmalıdır.

Bazı dihidropiridinler, nadiren prekordiyal ağrı ya da angina pectoris'e yol açabilir. Çok nadiren, önceden angina pectoris'i olan hastalarda, bu atakların sıklığı, süresi ya da şiddeti artabilir. İzole miyokard infarktüsü olguları gözlenebilir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bilinen herhangi bir doz aşımı olgusu mevcut değildir.

İntoksikasyon semptomları:

Genel olarak, terapötik dozdan 5 ile 10 kat daha yüksek bir dozun uygulanmasından sonra kalsiyum antagonistlerinin aşırı dozda alınmasını takip eden klinik semptomlar, 30-60 dakika içinde gelişir.

Teorik olarak hipotansiyon, elektrofizyolojik etkiler (sinüs bradikardisi, uzamış AV ileti, ikinci ve üçüncü derece AV blok), merkezi sinir sistemi üzerindeki etkiler (sersemlik, konfüzyon ve nadiren konvülsiyonlar), gastrointestinal semptomlar (bulantı ve kusma) ve metabolik etkiler (hiperglisemi) beklenebilir.

İntoksikasyon tedavisi:

İntoksikasyon durumunda hastane tedavisi gerekir. Semptomatik tedavi ve sürekli EKG izlemesi endikedir.

Doz aşımı durumunda, olabildiğince kısa bir süre içinde gastrik lavaj uygulanmalıdır.

Beş dakika içinde, toplam 10 ml'ye kadar %10'luk intravenöz (0,2 ml/kg vücut ağırlığı dozunda) kalsiyum injeksiyonu (tercihen %10'luk kalsiyum klorür solüsyonundan 10 ml) uygulanmalıdır. Böylece miyokard kontraktilesi, sinüs ritmi ve atrioventriküler ileti düzelecektir. Tedavi, hastanın yanıtına bağlı olarak her 15-20 dakikada bir toplam 4 doza kadar tekrarlanabilir. Kalsiyum düzeyleri, kontrol edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antihipertansif (kalsiyum kanal blokörü), ATC kodu: C08CA12

Etki mekanizması: Barnidipin (saf S, S izomeri), damar duvarındaki düz kas hücrelerinin kalsiyum kanallarına yüksek bir afinite gösteren, lipofilik bir 1,4-dihidropiridin kalsiyum antagonistidir. Barnidipinin reseptör kinetiği, etkisinin yavaş başlaması, güçlü ve uzun süreli bir bağlanma ile karakterizedir. Barnidipinin periferik dirençte yol açtığı bu düşüş, kan basıncında azalma ile sonuçlanır. LİBRADIN® kullanıldığında, antihipertansif etki 24 saatlik doz aralığı boyunca devam eder.

Kronik tedavide LİBRADIN® kullanımı, bazal kalp atım hızında bir artışa yol açmaz.

Barnidipinin kardiyovasküler morbidite ya da mortalite üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Bununla birlikte, diğer uzun etki süreli dihidropiridinlerin kısa bir süre önce tamamlanmış olan kontrollü çalışmaları, yaşlı hipertansiflerde kullanılan diğer antihipertansiflerle karşılaştırıldığında morbidite ve mortalite üzerindeki yararlı etkilerin benzer olduğunu göstermektedir.

Metabolik etkiler: Barnidipin, serum lipid profili, glukoz düzeyi ya da kan elektrolitleri üzerinde herhangi olumsuz bir etki göstermez.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim: LİBRADIN® 20 mg'ın sağlıklı bireylerde tekrarlanan uygulamalarından sonra besinlerle birlikte alınması, AUC, C_{max}, T_{max} ya da t_{1/2} üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki göstermemiştir. Maksimum plazma düzeylerine LİBRADIN® 20 mg'ın oral yoldan uygulanmasından 5-6 saat sonra ulaşılır.

LİBRADIN®, %1,1'lik mutlak bir biyoyararlanım göstermektedir.

Barnidipinin plazma konsantrasyonları, bireyler arasında dikkate değer bir değişkenlik gösterebilir.

Dağılım: *In vitro* çalışmalar, barnidipinin insan eritrositlerine %26-32 oranında ve plazma proteinlerine yüksek oranda (%89-95) bağlandığını göstermektedir. Protein bileşenlerinin *in vitro* analizi, barnidipinin esas olarak serum albuminine ve bunu takiben de α₁ asit glikoprotein ve yüksek dansiteli lipoproteinlere bağlandığını göstermektedir; γ-globuline bağlanma, çok daha düşük bir oranda gerçekleşir. *In vitro* çalışmalarda, plazma proteinlerine bağlanmanın eliminasyonuna dayanan herhangi bir ilaç etkileşimi gözlenmemiştir.

Biyotransformasyon: Barnidipin, büyük ölçüde inaktif metabolitlerine metabolize olur. Saf S, S izomerinin *in vivo* kiral değişimi gerçekleşmez. Başlıca reaksiyonlar; yan zincirin N-debenzilizasyonu, N-benzilpirolidin esterinin hidrolizi, 1,4-dihidropiridin halkasının oksidasyonu, metil esterinin hidrolizi ve nitro grubunun redüksiyonudur. Barnidipinin metabolizmasının esas olarak CYP3A izoenzim ailesi aracılığı ile oluştuğu sanılmaktadır.

Atılım: Tekrarlanan uygulamalardan sonra LİBRADIN®'in medyan terminal eliminasyon plazma yarılanma ömrü, iki kompartmanlı analitik modele göre 20 saattir.

Eliminasyon, temel olarak metabolizma yoluyla gerçekleşir. Barnidipin ve/veya metabolitleri, feçes (%60), idrar (%40) ve solunum (%1'den daha az) yoluyla atılır. Metabolize edilmeyen barnidipin, idrarla atılmaz.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği: Tek bir dozdan sonra, barnidipinin hafif-orta dereceli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalardaki plazma düzeyleri, sağlıklı gönüllülerdekenden 3-4 kat daha yüksektir. Aynı zamanda plazma düzeylerindeki değişkenlik de artar.

Böbrek yetmezliği: Hemodiyaliz gerektirmeyen böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, barnidipinin plazma düzeyleri sağlıklı gönüllülerdekenden ortalama olarak iki kat daha

yüksektir. Hemodiyaliz gerektiren hastalardaki ortalama plazma düzeyi sağlıklı gönüllülere kıyasla, değişkenlikteki artışla birlikte 3 kat daha yüksektir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesine ilişkin geleneksel çalışmalara göre klinik öncesi veriler, insanlar için özel bir tehlikeye işaret etmemektedir.

6.FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Karboksimetil etil selüloz
Polisorbat 80
Sukroz
Etil selüloz
Talk
Sarı demir oksit (E172)
Titanyum dioksit (E171)
Jelatin

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

20 ve 30 kapsül içeren blisterler 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" Ambalaj ve Ambalaj Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Astellas Pharma Europe B.V. - Hollanda lisansı ile,

Gürel İlaç Ticaret A.Ş.
Okmeydanı, Boruçiçeği Sokak No: 16
34382 Şişli -İSTANBUL
Tel no: (0212) 220 64 00
Faks no: (0212) 222 57 59

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

115/97

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.05.2004
Ruhsat yenileme tarihi: 06.05.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

--