

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lecalpin, 10 mg, tabletki powlekane

Lecalpin, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lecalpin, 10 mg, tabletki powlekane

Jedna tabletki powlekana zawiera 10 mg lerkanidypiny chlorowodoru, co odpowiada 9,4 mg lerkanidypiny.

Lecalpin, 20 mg, tabletki powlekane

Jedna tabletki powlekana zawiera 20 mg lerkanidypiny chlorowodoru, co odpowiada 18,8 mg lerkanidypiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Lecalpin, 10 mg, tabletki powlekane zawiera 30 mg laktozy jednowodnej.

Lecalpin, 20 mg, tabletki powlekane zawiera 60 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Lecalpin, 10 mg, tabletki powlekane:

Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 6,5 mm, z linią podziału po jednej stronie i oznaczeniem „L” po drugiej stronie.

Lecalpin, 20 mg, tabletki powlekane:

Różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 8,5 mm, z linią podziału po jednej stronie i oznaczeniem „L” po drugiej stronie.

Linia podziału na tabletki ułatwia tylko jej rozkruszenie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Lecalpin jest wskazany w leczeniu łagodnego do umiarkowanego nadciśnienia tętniczego samoistnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę, co najmniej 15 minut przed posiłkiem. Dawka może zostać zwiększona do 20 mg, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie.

Dawkę należy zwiększać stopniowo, ponieważ maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe może wystąpić w ciągu 2 tygodni.

U pacjentów, u których podczas stosowania jednego leku przeciwnadciśnieniowego ciśnienie nie jest wystarczająco kontrolowane, korzystne może okazać się dodatkowe podawanie lerkaniidypiny, oprócz beta-adrenolityku (atenololu), leku moczopędnego (hydrochlorotiazynu) lub inhibitora konwertazy angiotensyny (kaptoprylu lub enalaprylu).

Ponieważ krzywa zależności reakcji od dawki jest stroma i osiąga stałą w zakresie dawek 20 - 30 mg, jest mało prawdopodobne, że skuteczność będzie większa podczas stosowania większych dawek; może zwiększyć się natomiast ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Osoby w podeszłym wieku

Chociaż dane z badań farmakokinetycznych i doświadczenie kliniczne wskazują, że nie ma potrzeby dostosowania dawki dobowej, należy zachować szczególną ostrożność podczas rozpoczynania leczenia pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Z powodu braku doświadczeń klinicznych, nie zaleca się stosowania lerkaniidypiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności podczas stosowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Chociaż zwykle zalecany schemat dawkowania może być tolerowany przez te grupy pacjentów, to w przypadku zwiększania dawki do 20 mg należy zachować ostrożność. Działanie przeciwnadciśnieniowe może być nasilone u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy w tym przypadku rozważyć dostosowanie dawki.

Lerkaniidypina jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min) w tym pacjentów poddawanych dializie (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy przyjmować z niewielką ilością wody, co najmniej 15 minut przed posiłkiem, najlepiej przed śniadaniem.

Tego produktu nie wolno podawać z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.3 i 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca
- nieleczone zastoinowa niewydolność serca
- niestabilna dusznica bolesna
- pierwszy miesiąc po przebytych zawale serca
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- ciężkie zaburzenia czynności nerek (GFR < 30 ml/min), w tym pacjenci poddawani dializie.
- jednoczesne stosowanie:
 - silnych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkt 4.5)
 - cyklosporyny (patrz punkt 4.5)
 - grejpfruta lub soku grejpfrutowego (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zespół chorego węzła zatokowego

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania lerkanidypiny u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego (jeśli pacjent nie ma wszczepionego stymulatora serca).

Zaburzenia czynności lewej komory

Chociaż kontrolowane badania dotyczące hemodynamiki nie wykazały wpływu na czynności lewej komory serca, zaleca się ostrożność także u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory serca.

Choroba niedokrwienna serca

Sugeruje się, że niektóre krótko działające dihydropirydyny mogą wpływać na zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Pomimo tego, że lerkanidypina jest lekiem dłużej działającym, u tych pacjentów zalecana jest ostrożność.

Niektóre dihydropirydyny mogą rzadko prowadzić do bólu w okolicy przedsercowej lub duszniczy bolesnej. Bardzo rzadko u pacjentów z uprzednio istniejącą dusznicą bolesną może wystąpić zwiększona częstość, wydłużony czas trwania lub nasilenie napadów. W pojedynczych przypadkach obserwowano zawał mięśnia sercowego (patrz punkt 4.8).

Stosowanie w zaburzeniach czynności nerek lub wątroby

Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności podczas stosowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Chociaż zwykle zalecany schemat dawkowania 10 mg na dobę może być tolerowany, to podczas zwiększania dawki do 20 mg na dobę należy zachować ostrożność.

Działanie przeciwnadciśnieniowe może być nasilone u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy w tym przypadku rozważyć dostosowanie dawki.

Lerkanidypina jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min), w tym pacjentów poddawanych hemodializie (patrz punkt 4.2 i 4.3).

Dializa otrzewnowa

Lerkanidypinę powiązano z rozwojem mętnej wydzieliny otrzewnowej u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej. Zmętnienie jest spowodowane zwiększonym stężeniem triglicerydów w wydzielinie otrzewnowej. Chociaż mechanizm nie jest znany, zmętnienie zwykle ustępuje wkrótce po odstawieniu lerkanidypiny. Jest to ważne skojarzenie, które należy rozpoznać, ponieważ mętny wysięk otrzewnowy można pomylić z infekcyjnym zapaleniem otrzewnej, co w konsekwencji prowadzi do niepotrzebnej hospitalizacji i empirycznego podawania antybiotyków.

Induktory CYP3A4

Induktory CYP3A4, takie jak leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina, fenobarbital, karbamazepina) i ryfampicyna mogą zmniejszać stężenie lerkanidypiny w osoczu i dlatego skuteczność lerkanidypiny może być mniejsza niż oczekiwana (patrz punkt 4.5).

Alkohol

Należy unikać alkoholu, ponieważ może on nasilać działanie leków przeciwnadciśnieniowych, rozszerzających naczynia krwionośne (patrz punkt 4.5).

Dzieci młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność lerkanidypiny u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat nie zostały ustalone.

Substancje pomocnicze

Laktoza jednowodna

Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazania do jednoczesnego stosowania

Inhibitory CYP3A4

Wiadomo, że lerkanidypina jest metabolizowana przez enzym CYP3A4 i dlatego stosowane jednocześnie inhibitory i induktory CYP3A4 mogą wpływać na metabolizm i eliminację lerkanidypiny.

Badania nad interakcjami z silnym inhibitorem CYP3A4, ketokonazolem, pokazują znaczne zwiększenie stężenia lerkanidypiny w osoczu (15-krotne zwiększenie AUC i 8-krotne zwiększenie C_{max} dla eutomeru S-lerkanidypiny).

Należy unikać jednoczesnego przepisywania lerkanidypiny z inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazolem, itraconazolem, rytonawirem, erytromycyną, troleandomycyną, klarytromycyną) (patrz punkt 4.3).

Cyklosporyna

Po jednoczesnym podaniu lerkanidypiny i cyklosporyny obserwowano zwiększone stężenie obu substancji w osoczu. Badania z udziałem młodych, zdrowych ochotników pokazały, że jeśli cyklosporyna była podawana po 3 godzinach od przyjęcia lerkanidypiny, stężenie lerkanidypiny w osoczu nie zmieniło się, podczas gdy AUC cyklosporyny zwiększyło się o 27%. Jednakże jednoczesne stosowanie lerkanidypiny z cyklosporyną powodowało 3-krotne zwiększenie stężenia lerkanidypiny w osoczu i 21% zwiększenie AUC cyklosporyny. Nie należy jednocześnie stosować cyklosporyny i lerkanidypiny (patrz punkt 4.3).

Grejfrut lub sok grejfrutowy

Tak jak w przypadku innych dihydropirydyn, lerkanidypina jest wrażliwa na hamowanie metabolizmu przez sok grejfrutowy, co w konsekwencji powoduje zwiększenie ogólnoustrojowej biodostępności i nasilenie działania hipotensyjnego. Podczas stosowania lerkanidypiny nie należy jeść grejfruta lub pić soku grejfrutowego (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane

Induktory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie lerkanidypiny z induktorami CYP3A4, takimi jak leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina, fenobarbital, karbamazepina) i ryfampicyna wymaga zachowania ostrożności, ponieważ działanie przeciwnadciśnieniowe może być osłabione i może wymagać częstszej niż zwykle kontroli ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

Alkohol

Należy unikać alkoholu, ponieważ może on nasilać działanie leków przeciwnadciśnieniowych rozszerzających naczynia krwionośne (patrz punkt 4.4).

Środki ostrożności, w tym dostosowanie dawki

Substraty CYP3A4

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania lerkanidypiny z innymi substratami CYP3A4, takimi jak terfenadyna, astemizol, leki przeciwaritmiczne klasy III, takie jak amiodaron, chinidyna, sotalol.

Midazolam

W przypadku jednoczesnego podawania w dawce 20 mg z midazolamem *p.o.* u ochotników w podeszłym wieku wchłanianie lerkanidypiny było zwiększone (o około 40%), a szybkość wchłaniania była zmniejszona (t_{max} wydłużył się z 1,75 do 3 godzin). Stężenia midazolamu nie uległy zmianie.

Metoprolol

Podczas jednoczesnego podawania lerkanidypiny z metoprololem, β -adrenolitykiem eliminowanym głównie przez wątrobę, biodostępność metoprololu nie uległa zmianie, natomiast biodostępność lerkanidypiny zmniejszyła się o 50%. To działanie może wynikać ze zmniejszenia przepływu krwi przez wątrobę spowodowanego przez beta-adrenolityki i dlatego może wystąpić w przypadku innych leków z tej grupy. W związku z tym lerkanidypina może być bezpiecznie podawana z lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne, ale może być konieczne dostosowanie dawki.

Digoksyna

Jednoczesne podawanie 20 mg lerkanidypiny pacjentom przewlekle leczonym β -metylodigoksyną nie wykazało interakcji farmakokinetycznych. Zaobserwowano jednak średnie zwiększenie C_{max} digoksyny o 33%, podczas gdy AUC i klirens nerkowy nie uległy istotnej zmianie. Pacjentów leczonych jednocześnie digoksyną należy ściśle monitorować klinicznie pod kątem objawów toksyczności digoksyny

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

Fluoksetyna

Badanie interakcji z fluoksetyną (inhibitorem CYP2D6 i CYP3A4), przeprowadzone na ochotnikach w wieku 65 ± 7 lat (średnia \pm odchylenie standardowe), nie wykazało klinicznie istotnych zmian farmakokinetyki lerkanidypiny.

Cymetydyna

Jednoczesne podawanie cymetydyny w dawce 800 mg na dobę nie powoduje istotnych zmian stężenia lerkanidypiny w osoczu, ale przy większych dawkach należy zachować ostrożność, ponieważ biodostępność i działanie hipotensyjne lerkanidypiny może być zwiększone.

Symwastatyna

Wielokrotne jednoczesne podawanie dawki 20 mg lerkanidypiny z symwastatyną w dawce 40 mg nie powodowało istotnej zmiany AUC lerkanidypiny, podczas gdy AUC symwastatyny zwiększyło się o 56%, a AUC jej czynnego metabolitu β -hydroksykwasu o 28%. Jest mało prawdopodobne, aby takie zmiany miały znaczenie kliniczne. Nie oczekuje się interakcji, gdy lerkanidypinę podaje się rano, a symwastatynę wieczorem, zgodnie ze wskazaniami dla tego leku.

Diuretyki i inhibitory ACE

Lerkanidypina była bezpiecznie podawana z lekami moczopędnymi i inhibitorami ACE.

Inne leki wpływające na ciśnienie krwi

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, nasilenie działania hipotensyjnego może wystąpić w przypadku jednoczesnego stosowania lerkanidypiny z innymi lekami wpływającymi na ciśnienie krwi, takimi jak alfa-adrenolityki stosowane w leczeniu objawów ze strony układu moczowego, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki. Przeciwnie, można zaobserwować zmniejszenie działania hipotensyjnego podczas jednoczesnego stosowania z kortykosteroidami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania lerkanidypiny u kobiet w ciąży. Dane niekliniczne nie dostarczają dowodów na działanie teratogenne u zwierząt (patrz punkt 5.3). Ponieważ inne dihydropirydyny wykazywały działanie teratogenne u zwierząt, lerkanidypiny nie należy stosować podczas ciąży ani podawać kobietom w wieku rozrodczym, chyba że jest stosowana skuteczna antykoncepcja.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lerkanidypina/metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt. Lerkanidypiny nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących lerkanidypiny. U niektórych pacjentów leczonych antagonistami kanału wapniowego zgłaszano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników, które mogą utrudniać zapłodnienie. W przypadkach, gdy powtórne zapłodnienie pozaustrojowe zakończyło się niepowodzeniem i gdy nie można znaleźć innego wyjaśnienia, należy rozważyć wpływ antagonistów kanału wapniowego jako przyczyny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Lecalpin wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże wskazana jest ostrożność ponieważ mogą wystąpić zawroty głowy, osłabienie, zmęczenie i rzadziej senność.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania lerkanidypiny w dawce 10-20 mg raz na dobę oceniano w badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo (1200 pacjentów otrzymywało lerkanidypinę i 603 pacjentów otrzymywało placebo) oraz w długoterminowych badaniach klinicznych kontrolowanych substancją czynną i bez grupy kontrolnej na łącznie 3676 pacjentach z nadciśnieniem tętniczym otrzymujących lerkanidypinę.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu są: obrzęk obwodowy, ból głowy, uderzenia gorąca, tachykardia i kołatanie serca.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu na całym świecie, dla których istnieje uzasadniony związek przyczynowy, wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania

Bardzo często: $\geq 1/10$

Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$

Rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$

Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania obserwowane działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy,	Zawroty głowy	Senność Omdlenie	
Zaburzenia serca	Tachykardia Kołatanie serca		Angina piersiowa	
Zaburzenia naczyniowe	Zaczerwienienie skóry	Niedociśnienie		

Zaburzenia żołądka i jelit		Niestrawność Nudności Ból nadbrzusza	Wymioty Biegunka	Przerost dziąseł ¹ Mętny płyn otrzewnowy ¹
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy ¹
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd	Pokrzywka	Obrzęk naczynioruchowy ¹
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Wielomocz	Częstomocz	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy	Astenia Zmęczenie	Ból w klatce piersiowej	

¹działania niepożądane zgłaszane spontanicznie z całego świata po wprowadzeniu produktu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych częstość występowania obrzęków obwodowych wynosiła 0,9% dla lerkanidypiny w dawce 10-20 mg i 0,83% dla placebo. Częstość ta osiągnęła 2% w całej badanej populacji, w tym w długoterminowych badaniach klinicznych.

Wydaje się, że lerkanidypina nie wpływa niekorzystnie na stężenie glukozy we krwi ani stężenie lipidów w surowicy.

Niektóre dihydropirydyny mogą rzadko powodować ból przedsercowy lub dusznicę bolesną. Bardzo rzadko u pacjentów z istniejącą wcześniej dusznicą bolesną może wystąpić zwiększona częstość, czas trwania lub nasilenie tych napadów. Można zaobserwować pojedyncze przypadki zawału mięśnia sercowego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach po wprowadzeniu lerkanidypiny do obrotu, zgłaszano przypadki przedawkowania w zakresie dawek od 30-40 mg do 800 mg w tym przypadki prób samobójczych.

Objawy

Podobnie jak w przypadku innych dihydropirydyn, przedawkowanie lerkanidypiny powoduje nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych ze znacznym niedociśnieniem i odruchową tachykardią. Jednak przy bardzo dużych dawkach selektywność obwodowa może zostać utracona, co powoduje bradykardię i ujemny efekt inotropowy. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z przedawkowaniem były niedociśnienie, zawroty głowy, ból głowy i kołatanie serca.

Postępowanie

Klinicznie istotne niedociśnienie wymaga aktywnego wspomaganie układu sercowo-naczyniowego, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn oraz zwracania uwagi na objętość płynów krążących i wydalanego moczu.

Biorąc pod uwagę przedłużone działanie farmakologiczne lerkanidypiny, istotne jest aby przez co najmniej 24 godziny monitorować stan układu sercowo - naczyniowego pacjenta, który przedawkował lek. Ponieważ produkt silnie wiąże się z białkami, dializa prawdopodobnie nie będzie skuteczna. Pacjenci, u których spodziewane jest umiarkowane lub ciężkie zatrucie, powinni być obserwowani w warunkach intensywnej opieki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórczy antagoniści wapnia o dominującym działaniu naczyniowym
Pochodne dihydropirydyny kod ATC: C 08 CA 13

Mechanizm działania

Lerkanidypina jest antagonistą wapnia z grupy dihydropirydyny i hamuje przezłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego oraz komórek mięśni gładkich. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego polega na bezpośrednim działaniu rozkurczającym na komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych, co zmniejsza całkowity opór obwodowy.

Działania farmakodynamiczne

Lerkanidypina wykazuje przedłużone działanie przeciwnadciśnieniowe, pomimo jej krótkiego okresu półtrwania w osoczu, co jest spowodowane dużym powinowactwem i rozpuszczalnością w lipidach błon komórkowych i jest ona pozbawiona ujemnego działania inotropowego z powodu wysoce wybiórczego działania na naczynia krwionośne.

Ponieważ rozszerzenie naczyń krwionośnych indukowane przez lerkanidypinę powstaje stopniowo, ostre niedociśnienie z odruchową tachykardią jest rzadko obserwowane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Tak jak w przypadku innych asymetrycznych 1,4-dihydropirydyn, działanie przeciwnadciśnieniowe lerkanidypiny jest głównie związane z jej S-enancjomerem.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania lerkanidypiny w dawce 10-20 mg raz na dobę oceniano w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą (z udziałem 1200 pacjentów otrzymujących lerkanidypinę i 603 pacjentów otrzymujących placebo) oraz w długoterminowych kontrolowanych i niekontrolowanych okresowych badaniach klinicznych z udziałem łącznie 3676 pacjentów z nadciśnieniem.

Większość badań klinicznych przeprowadzono u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym pierwotnym (w tym pacjentów w podeszłym wieku i z cukrzycą), otrzymujących samą lerkanidypinę lub w skojarzeniu z ACE-I, lekami moczopędnymi lub beta-adrenolitykami.

Oprócz badań klinicznych prowadzonych dla potwierdzenia wskazań terapeutycznych, w kolejnym, małym, niekontrolowanym, ale randomizowanym badaniu z udziałem pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie rozkurczowe $114,5 \pm 3,7$ mmHg) wykazano, że ciśnienie tętnicze powróciło do wartości prawidłowych u 40% z 25 pacjentów po podaniu lerkanidypiny w dawce 20 mg jeden raz na dobę i u 56% z 25 pacjentów po podaniu 10 mg dwa razy na dobę. W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, z udziałem pacjentów z izolowanym skurczowym nadciśnieniem tętniczym, lerkanidypina była skuteczna w obniżaniu ciśnienia skurczowego ze średnich wartości początkowych $172,6 \pm 5,6$ mmHg do $140,2 \pm 8,7$ mmHg.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań klinicznych u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym 10-20 mg lerkanidypiny jest ona całkowicie wchłaniana i osiąga maksymalne stężenie w osoczu odpowiednio $3,3 \text{ ng/ml} \pm 2,09$ i $7,66 \text{ ng/ml} \pm 5,9$, występujące po około 1,5-3 godzin po podaniu.

Dwa enancjomery lerkanidypiny wykazują podobny profil stężenia w osoczu: czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu jest taki sam, maksymalne stężenie w osoczu i AUC są przeciętnie 1,2-krotnie większe dla S-enancjomeru, a okresy półtrwania w fazie eliminacji dwóch enancjomerów są istotnie podobne. Nie obserwowano interkonwersji enancjomerów *in vivo*.

W związku z intensywnym metabolizmem pierwszego przejścia, całkowita biodostępność lerkanidypiny po podaniu doustnym pacjentom po posiłku wynosi około 10%, chociaż jest zmniejszona do 1/3 po podaniu zdrowym ochotnikom pozostającym na czczo.

Dostępność lerkanidypiny po podaniu doustnym zwiększa się 4-krotnie, jeżeli lerkanidypina jest podawana do 2 godzin po posiłku bogatym w tłuszcz. Dlatego też lerkanidypinę należy stosować przed posiłkami.

Dystrybucja

Dystrybucja z osocza do tkanek i narządów jest szybka i rozległa.

Stopień wiązania lerkanidypiny z białkami osocza przekracza 98%. Ponieważ stężenie białek w osoczu jest zmniejszone u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, może zwiększyć się stężenie niezwiązanej frakcji leku.

Metabolizm

Lerkanidypina jest w znacznym stopniu metabolizowana przez CYP3A4, brak jest macierzystego leku w moczu i kale. Przekształca się głównie do nieaktywnego metabolitu i około 50% dawki jest wydalane z moczem.

Badania *in vitro* z mikrosomami wątroby ludzkiej pokazują, że lerkanidypina wykazuje pewien stopień hamowania CYP3A4 i CYP2D6, w stężeniach odpowiednio 160- i 40 razy większych niż maksymalne stężenia osiągnięte w osoczu po podaniu dawki 20 mg.

Co więcej, badania nad interakcjami u ludzi pokazują, że lerkanidypina nie zmienia stężenia midazolamu w osoczu, typowego substratu CYP3A4 lub metoprololu, typowego substratu CYP2D6. Dlatego też, nie oczekuje się hamowania biotransformacji leków metabolizowanych przez CYP3A4 i CYP2D6 przez lerkanidypinę w zalecanych dawkach terapeutycznych.

Eliminacja

Eliminacja odbywa się głównie na drodze biotransformacji.

Średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji obliczono na 8-10 godzin, a działanie terapeutyczne utrzymuje się przez 24 godziny z powodu silnego wiązania z lipidami błon komórkowych. Nie obserwowano kumulacji po podaniu wielokrotnym.

Liniowość/nieliniowość

Po podaniu doustnym lerkanidypiny stężenie lerkanidypiny w osoczu nie jest wprost proporcjonalne do dawki (kinetyka nieliniowa). Po podaniu 10, 20 lub 40 mg obserwowane maksymalne stężenia w osoczu były w stosunku 1:3:8, a pola powierzchni pod krzywymi stężenia w osoczu w czasie w stosunku 1:4:18, co sugeruje postępujące wysycenie metabolizmu pierwszego przejścia. Odpowiednio, dostępność zwiększa się ze wzrostem dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku, z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

U pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby, farmakokinetyka lerkanidypiny była podobna do obserwowanej w ogólnej populacji pacjentów; u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub pacjentów poddawanych dializoterapii obserwuje się większe stężenie (o około 70%) leku. U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby, ogólna biodostępność lerkanidypiny jest prawdopodobnie zwiększona, ponieważ lek jest w dużym stopniu metabolizowany w wątrobie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego, toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania nad bezpieczeństwem farmakologicznym u zwierząt nie wykazały wpływu na autonomiczny układ nerwowy, ośrodkowy układ nerwowy i czynność żołądka i jelit w dawkach przeciwnadciśnieniowych.

Istotne działania, które obserwowano w badaniach długoterminowych na szczurach i psach były związane bezpośrednio lub pośrednio ze znanymi działaniami dużych dawek antagonistów wapnia, przeważnie odzwierciedlającymi nadmierną aktywność farmakodynamiczną.

Lerkanidypina nie była genotoksyczna i nie znaleziono dowodów na działanie rakotwórcze.

Płodność i ogólnie reprodukcja u szczurów nie były zaburzone podczas leczenia lerkanidypiną.

Brak dowodów jakiegokolwiek działania teratogennego u szczurów i królików. Jednakże lerkanidypina podawana w dużych dawkach szczurom, powodowała utratę zarodka zarówno przed jak i po implantacji oraz opóźnienie rozwoju płodu.

Lerkanidypiny chlorowodorek podawany w dużych dawkach (12 mg/kg/dobę) podczas porodu powodował trudności w przebiegu porodu (niewspółmierność, dystocja).

Nie badano dystrybucji lerkanidypiny i (lub) jej metabolitów u ciężarnych zwierząt ani jej przenikania do mleka.

Metabolity nie były poddawane osobnym badaniom toksyczności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

magnezu stearynian
powidon (K-29/32)
karboksymetyloskrobia sodowa typ A
laktoza jednowodna
celuloza mikrokrystaliczna (Avicel PH-101)

Otoczka:

10 mg:
Opadry II Yellow 85F32553
makrogol 3350

alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany
talk
tytanu dwutlenek (E 171)
żelaza tlenek żółty (E 172)

20 mg:

Opadry II Pink 85F34564

makrogol 3350

alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany

talk

tytanu dwutlenek (E 171)

żelaza tlenek żółty (E 172)

żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry: 3 lata

Pojemniki na tabletki: 3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blister PVDC/PVC/Aluminium: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Pojemnik z HDPE: Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister (PVDC/PVC/Al) w tekturowym pudełku.

Pojemnik do tabletek z HDPE z zamknięciem z LDPE w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

Blistry (PVDC/PVC/Al): 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98, 100 tabletek powlekanych.

Pojemnik do tabletek: 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Islandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10 mg: 16619

20 mg: 16620

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.03.2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.03.2015

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

18.08.2023 r.