

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lercanidipine Genoptim, 10 mg, tabletki powlekane

Lercanidipine Genoptim, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lercanidipine Genoptim, 10 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg lercanidypiny chlorowodoru, co odpowiada 9,4 mg lercanidypiny.

Lercanidipine Genoptim, 20 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg lercanidypiny chlorowodoru, co odpowiada 18,8 mg lercanidypiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Lercanidipine Genoptim, 10 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 29,86 mg laktozy jednowodnej.

Lercanidipine Genoptim, 20 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 59,72 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Lercanidipine Genoptim, 10 mg, tabletki powlekane

Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z linią podziału i średnicą ok. 6,6 mm, z wytłoczonymi liczbami „3” i „4” po obu stronach linii podziału po jednej stronie tabletki oraz „HL” po drugiej stronie tabletki.

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

Lercanidipine Genoptim, 20 mg, tabletki powlekane

Różowe do brzoskwińowych, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z linią podziału i średnicą ok. 8,5 mm, z wytłoczonymi liczbami „3” i „5” po obu stronach linii podziału po jednej stronie tabletki oraz „HL” po drugiej stronie tabletki.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lercanidypina jest przeznaczona do leczenia łagodnego lub umiarkowanego nadciśnienia tętniczego samoistnego, u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana jednorazowa dawka dobową wynosi 10 mg doustnie, co najmniej 15 minut przed posiłkiem. Dawkę można zwiększyć do 20 mg na dobę, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta.

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

U niektórych osób w przypadku niewystarczającego obniżenia ciśnienia tętniczego podczas monoterapii, lerkanidypinę można stosować w skojarzeniu z lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne (np. atenolol), lekami moczopędnymi (np. hydrochlorotiazyd) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (np. kaptopryl lub enalapryl).

Ponieważ krzywa obrazująca zależność między wielkością dawki i skutecznością leczenia ma początkowo ostry przebieg, po którym dla dawek wynoszących 20-30 mg występuje *plateau*, jest mało prawdopodobne, że większe dawki będą bardziej skuteczne, podczas gdy działania niepożądane mogą się nasilić.

Pacjenci w podeszłym wieku

Chociaż właściwości farmakokinetyczne i doświadczenie kliniczne wskazują, że u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawkowania, to jednak leczenie pacjentów w tej grupie wiekowej należy rozpoczynać z ostrożnością.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lerkanidypiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby

Należy zachować szczególną ostrożność rozpoczynając leczenie pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Mimo, że zalecana zwykle dawka dobową może być tolerowana u tych pacjentów, to jednak należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki do 20 mg na dobę. Przeciwnadciśnieniowe działanie może być nasilone u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tej grupie pacjentów należy rozważyć dostosowanie dawkowania.

Lerkanidypina jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 30 ml/min), w tym u pacjentów poddawanych dializoterapii (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Sposób podania

Podanie doustne.

Środki ostrożności przed przyjęciem produktu leczniczego

Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Lercanidipine Genoptim rano, co najmniej 15 minut przed śniadaniem.

Podczas leczenia nie należy spożywać grejpfrutów ani pić soku grejpfrutowego (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 krwi z lewej komory serca.

- Nieleczona zastoinowa niewydolność serca.
- Niestabilna dławica piersiowa lub niedawno przebyty (w ciągu 1 miesiąca) zawał mięśnia sercowego.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (GFR < 30 ml/min), w tym pacjenci poddawani dializoterapii
- Jednoczesne stosowanie z:
 - silnymi inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5);
 - cyklosporyną (patrz punkt 4.5);
 - grejpfrutem i sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zespół chorego węzła zatokowego

Lerkanidypinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego (bez stymulatora serca).

Zaburzenia czynności lewej komory serca

Mimo, że w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących hemodynamiki nie stwierdzono wpływu na czynność komór serca, należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory serca.

Choroba niedokrwienna serca

Istnieją doniesienia, że niektóre krótko działające pochodne dihydropirydyny mogą zwiększać ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Mimo, że lerkanidypina jest substancją długodziałającą, należy zachować ostrożność u pacjentów z tej grupy. Niektóre dihydropirydyny mogą rzadko prowadzić do wystąpienia bólu w okolicy przedsercowej lub napadów dławicy piersiowej. Bardzo rzadko, u pacjentów z wcześniej rozpoznaną dławicą piersiową może wystąpić zwiększenie częstości, wydłużenie czasu trwania lub nasilenie ciężkości napadów. Obserwowano pojedyncze przypadki zawałów mięśnia serca (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności podczas rozpoczynania leczenia u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Mimo, że zalecana zwykle dawka 10 mg na dobę może być tolerowana, to należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki do 20 mg na dobę.

Przeciwnadciśnieniowe działanie może być nasilone u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy rozważyć dostosowanie dawki.

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

Dializa otrzewnowa

Stosowanie lerkanidypiny powoduje wystąpienie mętnego płynu otrzewnowego u pacjentów dializowanych otrzewnowo. Zmętnienie wynika ze zwiększonego stężenia trójglicerydów w płynie odprowadzanym z otrzewnej. Chociaż mechanizm powstawania jest nieznany, zmętnienie ustępuje wkrótce po odstawieniu lerkanidypiny. Ważne jest prawidłowe rozpoznanie tego stanu, ponieważ mętny płyn otrzewnowy może zostać mylnie rozpoznany jako bakteryjne zapalenie otrzewnej i w konsekwencji prowadzić do niepotrzebnej hospitalizacji i zastosowania empirycznej antybiotykoterapii.

Induktory CYP3A4

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

Alkohol

Należy unikać picia alkoholu, ponieważ może to nasilać działanie rozszerzające naczynia krwionośne przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lerkanidypiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt 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, dlatego jednoczesne podawanie leków hamujących CYP3A4 może wpływać na metabolizm i eliminację lerkanidypiny. Badanie interakcji z silnym inhibitorem CYP3A4, ketokonazolem, wykazało znaczne zwiększenie stężenia lerkanidypiny w osoczu (15-krotne zwiększenie AUC i 8-krotne zwiększenie C_{max} eutomeru S-lerkanidypiny).

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

Cyklosporyna

Po jednoczesnym podaniu lerkanidypiny i cyklosporyny w osoczu występowały zwiększone stężenia obu leków. Badanie grupy młodych, zdrowych ochotników wykazało, że cyklosporyna podawana 3 godziny po podaniu lerkanidypiny nie zmienia stężenia lerkanidypiny, podczas gdy AUC cyklosporyny zwiększa się o 27%. Jednak jednoczesne podanie lerkanidypiny i cyklosporyny powodowało 3-krotne zwiększenie stężenia lerkanidypiny w osoczu i 21% zwiększenie AUC cyklosporyny.

Cyklosporyny i lerkanidypiny nie należy stosować jednocześnie (patrz punkt 4.3).

Grejpfruty lub sok grejpfrutowy

Podobnie jak w przypadku innych dihydropirydyn, lerkanidypina jest wrażliwa na hamowanie metabolizmu przez grejpfruty lub sok grejpfrutowy, co w konsekwencji powoduje zwiększenie ogólnoustrojowej biodostępności i nasilenie działania hipotensyjnego.

Podczas stosowania lerkanidypiny nie należy jeść grejpfrutów ani pić soku grejpfrutowego (patrz punkt 4.3).

Niezalecane jednoczesne stosowanie

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 picia alkoholu, ponieważ może on nasilać działanie rozszerzające naczynia krwionośne przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

Środki ostrożności oraz informacje dotyczące dostosowania dawki

Substraty CYP3A4

Szczegółnej ostrożności wymaga jednoczesne stosowanie lerkanidypiny i innych substratów CYP3A4, takich jak terfenadyna, astemizol, leki przeciwaritmiczne klasy III, takie jak amiodaron, chinidyna, sotalol.

Midazolam

Podczas jednoczesnego, doustnego stosowania lerkanidypiny w dawce 20 mg z midazolamem, u ochotników w podeszłym wieku, zwiększało się wchłanianie lerkanidypiny (o około 40%), a zmniejszało tempo wchłaniania (t_{max} opóźnił się z 1,75 do 3 godzin). Stężenia midazolamu nie uległy zmianie.

Metoprolol

Podczas jednoczesnego, doustnego stosowania lerkanidypiny z metoprololem, beta-adrenolitykiem eliminowanym głównie przez wątrobę, biodostępność metoprololu nie zmieniła się, natomiast lerkanidypiny zmniejszyła się o 50%. Działanie to może być spowodowane zmniejszeniem przepływu krwi w wątrobie wywoływanym przez beta-adrenolityki i dlatego też może wystąpić w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi lekami z tej grupy. Z tego względu lerkanidypina może być bezpiecznie stosowana z beta-adrenolitykami, ale może być konieczne dostosowanie jej dawkowania.

Digoksyna

Jednoczesne podawanie 20 mg lerkanidypiny na dobę pacjentom długotrwale leczonym β -metylodigoksyną nie wykazało wystąpienia interakcji farmakokinetycznych. Jednakże obserwowano wzrost C_{max} digoksyny średnio o 33%, podczas gdy AUC i klirens nerkowy nie zmieniły się w sposób znaczący. Pacjentów przyjmujących jednocześnie digoksynę należy bardzo uważnie kontrolować klinicznie czy występują u nich objawy toksycznego działania digoksyny.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Fluoksetyna

Badanie kliniczne ochotników w wieku 65 ± 7 lat (średnie odchylenie standardowe $\pm$ SD), którym podawano fluoksetynę (inhibitor cytochromu CYP2D6 i CYP3A4) nie wykazało istotnej klinicznie zmiany farmakokinetyki lerkanidypiny.

Cymetydyna

Jednoczesne podawanie 800 mg cymetydyny na dobę nie powoduje istotnych zmian stężenia lerkanidypiny w osoczu krwi, ale większe dawki dobowe cymetydyny należy podawać ostrożnie, ponieważ może zwiększyć się biodostępność i nasilić działanie hipotensyjne lerkanidypiny.

Symwastatyna

Podczas wielokrotnego, jednoczesnego stosowania lerkanidypiny w dawce 20 mg z symwastatyną w dawce 40 mg, AUC lerkanidypiny nie zmieniało się istotnie, podczas gdy AUC symwastatyny zwiększało się o 56%, a jej czynnego metabolitu β -hydroksykwasy o 28%. Jest mało prawdopodobne,

żeby takie zmiany miały znaczenie kliniczne. Nie oczekuje się interakcji podczas stosowania lerkanidypiny rano a symwastatyny wieczorem, tak jak jest to wskazane w przypadku obu leków.

Leki moczopędne i inhibitory ACE

Lerkanidypina może być bezpiecznie stosowana z lekami moczopędnymi i inhibitorami ACE.

Inne produkty lecznicze wpływające na ciśnienie tętnicze

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, może wystąpić nasilenie działania hipotensyjnego, jeśli lerkanidypina jest podawana z innymi produktami leczniczymi mającymi wpływ na ciśnienie tętnicze, takimi jak alfa-adrenolityki stosowane w leczeniu objawów związanych z zaburzeniami układu moczowego, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki. Natomiast jednoczesne stosowanie z kortykosteroidami może prowadzić do osłabienia działania hipotensyjnego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania lerkanidypiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego (patrz punkt 5.3), natomiast zaobserwowano je w przypadku innych związków dihydropirydynowych. Nie zaleca się stosowania lerkanidypiny u kobiet w ciąży oraz kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy lerkanidypina i (lub) jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt. Lerkanidypiny nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu lerkanidypiny na płodność. U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia zaobserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główce plemników, które mogą mieć negatywny wpływ na zapłodnienie. W przypadku wielokrotnego nieudanego zabiegu zapłodnienia *in vitro*, jeśli nie znaleziono innej przyczyny niepowodzenia, należy uwzględnić wpływ antagonistów wapnia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lerkanidypina ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak należy zachować ostrożność, ponieważ mogą wystąpić zawroty głowy, osłabienie, zmęczenie i rzadko senność.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania lerkanidypiny w dawce 10-20 mg raz na dobę zostało ocenione w podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo (1200 pacjentów otrzymywało lerkanidypinę i 603 pacjentów otrzymywało placebo) oraz w długoterminowych badaniach z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną oraz badaniach bez grupy kontrolnej, w których wzięło udział łącznie 3676 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, otrzymujących lerkanidypinę.

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu były: obrzęki obwodowe, ból głowy, nagłe zaczerwienienie skóry, zwłaszcza twarzy i szyi, tachykardia i kołatanie serca.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu, w przypadku których istnieje uzasadniona zależność przyczynowo-skutkowa ze stosowaniem lerkanidypiny, pogrupowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i uszeregowane według 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, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja Układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy	Senność, omdlenie	
Zaburzenia serca	Tachykardia, kołatanie serca		Dławica piersiowa	
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie skóry (zwłaszcza twarzy i szyi)	Niedociśnienie tętnicze		
Zaburzenia żołądka i jelit		Niestrawność, nudności, ból w nadbrzuszu	Wymioty, biegunka	Przerost dziąseł ¹ , mętny płyn otrzewnowy ¹
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych w osoczu 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	Obrzęki obwodowe	Oslabienie, zmęczenie	Ból w klatce piersiowej	

¹ działania niepożądane ze spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo częstość występowania obrzęków obwodowych wynosiła 0,9% w grupie przyjmującej lerkanidypinę w dawce 10-20 mg i 0,83% w grupie przyjmującej placebo. Częstość ta zwiększyła się do 2% w całej badanej populacji, w tym w długoterminowych badaniach klinicznych.

Lerkanidypina nie wpływa niekorzystnie ani na stężenie glukozy we krwi, ani na stężenie lipidów w osoczu. Niektóre pochodne dihydropirydyny mogą w rzadkich przypadkach spowodować wystąpienie bólu w okolicy przedsercowej lub napadów dławicy piersiowej. Bardzo rzadko, u pacjentów z wcześniej rozpoznaną dławicą piersiową może wystąpić zwiększenie częstości występowania, wydłużenie czasu trwania lub nasilenie napadów dławicowych. W pojedynczych przypadkach może wystąpić zawał mięśnia sercowego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu lerkanidypiny 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 również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Po wprowadzeniu lerkanidypiny do obrotu zanotowano przypadki przedawkowania w zakresie dawek od 30-40 mg do 800 mg, w tym zgłoszenia o próbie samobójczej.

Objawy

Tak jak w przypadku innych dihydropirydyn, przedawkowanie lerkanidypiny powoduje nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych, ze znacznym niedociśnieniem tętniczym i odruchową tachykardią. Jednak przy bardzo dużych dawkach selektywność obwodowa może zostać utracona, prowadząc do bradykardii i ujemnego działania inotropowego. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z przypadkami przedawkowania były: niedociśnienie tętnicze, zawroty głowy, ból głowy i kołatanie serca.

Postępowanie

Klinicznie istotne niedociśnienie tętnicze wymaga czynnego podtrzymywania czynności układu sercowo-naczyniowego, w tym monitorowania czynności serca i płuc, uniesienia kończyn oraz kontrolowania objętości krwi krążącej i ilości oddawanego moczu. W związku z długotrwałym działaniem farmakologicznym lerkanidypiny, ważne jest monitorowanie układu sercowo-naczyniowego u pacjentów przez co najmniej 24 godziny. Ze względu na duży stopień wiązania lerkanidypiny z białkami, dializa nie będzie prawdopodobnie skuteczna. Należy szczególnie uważnie obserwować pacjentów, u których podejrzewa się zatrucie umiarkowane do ciężkiego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórczy antagoniści wapnia o dominującym działaniu naczyniowym, pochodne dihydropirydyny.

kod ATC: C08CA13

Mechanizm działania

Lerkanidypina jest antagonistą wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny, hamującym przezłonowy transport jonów wapnia do komórek serca i mięśni gładkich. Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczającego mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, co powoduje zmniejszenie całkowitego obwodowego oporu naczyniowego.

Działanie farmakodynamiczne

Pomimo krótkiego okresu półtrwania w surowicy krwi, lerkanidypina charakteryzuje się długotrwałym działaniem dzięki dużemu powinowactwu i rozpuszczalności w lipidach błon komórkowych. Nie działa inotropowo ujemnie, z powodu dużego powinowactwa do komórek mięśni gładkich naczyń. Ponieważ rozszerzanie naczyń powodowane przez lerkanidypinę rozwija się stopniowo, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym rzadko występuje ostre niedociśnienie tętnicze z odruchową tachykardią. Tak jak w przypadku innych asymetrycznych pochodnych 1,4– dihydropirydyny, działanie hipotensyjne lerkanidypiny jest wywołane głównie przez (S) - enancjomer.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania lerkanidypiny w dawce 10-20 mg raz na dobę oceniano w podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo (1200 pacjentów otrzymywało lerkanidypinę i 603 pacjentów otrzymywało placebo) oraz w długoterminowych badaniach z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną oraz badaniach bez grupy kontrolnej, w których wzięło udział łącznie 3676 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Większość badań klinicznych przeprowadzono u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym pierwotnym (w tym pacjentów w podeszłym wieku z cukrzycą), otrzymujących lerkanidypinę w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorami ACE, diuretykami lub beta-adrenolitykami.

Oprócz badań klinicznych, przeprowadzonych w celu potwierdzenia wskazań terapeutycznych, również w niewielkim, niekontrolowanym, ale randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym (średnia wartość $\pm$ SD rozkurczowego ciśnienia tętniczego $114,5 \pm 3,7$ mmHg) wykazano, że ciśnienie tętnicze zmniejszyło się do wartości prawidłowych u 40% z 25 badanych pacjentów po stosowaniu 20 mg lerkanidypiny raz na dobę i u 56% z 25 badanych pacjentów po stosowaniu 10 mg lerkanidypiny dwa razy na dobę.

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, lerkanidypina skutecznie obniżała skurczowe ciśnienie tętnicze z początkowej wartości średniej $172,6 \pm 5,6$ mmHg do wartości $140,2 \pm 8,7$ mmHg.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lerkanidypina podana doustnie w dawce 10 - 20 mg wchłania się całkowicie; a maksymalne stężenie w surowicy krwi występuje po około 1,5 h – 3 h od przyjęcia dawki i wynosi odpowiednio $3,30$ ng/ml $\pm 2,09$ SD i $7,66$ ng/ml $\pm 5,90$ SD.

Dwa enancjomery lerkanidypiny wykazują podobny profil stężenia w osoczu: czas wystąpienia maksymalnego stężenia w surowicy krwi jest taki sam, maksymalne stężenie w surowicy krwi i pole powierzchni pod krzywą (AUC) są średnio 1,2 razy większe dla (S) - enancjomeru, a okres półtrwania w fazie eliminacji obu enancjomerów jest zasadniczo taki sam. Nie obserwowano wzajemnej przemiany enancjomerów *in vivo*.

Z powodu nasilonego efektu pierwszego przejścia przez wątrobę, całkowita biodostępność lerkanidypiny podawanej doustnie po posiłku wynosi 10%, a biodostępność produktu przyjmowanego przez zdrowych ochotników na czczo jest trzykrotnie mniejsza.

Biodostępność lerkanidypiny po podaniu doustnym zwiększa się 4-krotnie po zastosowaniu lerkanidypiny do 2 godzin po bogatotłuszczowym posiłku. Oznacza to, że lerkanidypinę należy przyjmować przed posiłkami.

Dystrybucja

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

Ponad 98% dawki wiąże się z białkami osocza. Ponieważ stężenie białek w osoczu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub wątroby jest zmniejszone, może nastąpić zwiększenie wolnej frakcji lerkanidypiny w osoczu krwi.

Metabolizm

Lerkanidypina jest w znacznym stopniu metabolizowana przez izoenzym CYP3A4. W moczu i w kale nie stwierdza się obecności substancji macierzystej. Produkt jest metabolizowany głównie do nieaktywnych metabolitów. Ponad 50% dawki jest wydalane z moczem.

W badaniach *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazano, że lerkanidypina w pewnym stopniu hamuje aktywność enzymów CYP3A4 i CYP2D6 w stężeniach, odpowiednio, 160- i 40-krotnie większych niż maksymalne stężenie osiągnięte w osoczu po podaniu dawki 20 mg.

Ponadto badania interakcji u ludzi wykazały, że lerkanidypina nie wpływa na stężenie midazolamu (typowego substratu CYP3A4) i metoprololu (typowego substratu CYP2D6) w osoczu. Dlatego nie przewiduje się hamowania biotransformacji leków metabolizowanych przez CYP3A4 i CYP2D6 podczas stosowania terapeutycznych dawek lerkanidypiny.

Eliminacja

Lerkanidypina jest eliminowana głównie na drodze biotransformacji.

Średni końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 8 do 10 h, działanie lecznicze trwa przez 24 godziny wskutek silnego wiązania z lipidami błony komórkowej. Nie obserwowano kumulacji po podaniu wielokrotnym.

Liniowość lub nieliniowość

Stężenie lerkanidypiny w osoczu po podaniu doustnym nie jest wprost proporcjonalne do podanej dawki (kinetyka nieliniowa). Po podaniu dawki 10, 20 lub 40 mg, maksymalne obserwowane stężenia w osoczu były w stosunku 1:3:8, a pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu do czasu (AUC) - w stosunku 1:4:18. Wskazuje to na postępujące wysycanie metabolizmu pierwszego przejścia. Opisane wyniki wskazują, że biodostępność zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki.

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, właściwości farmakokinetyczne lerkanidypiny są podobne jak w populacji ogólnej; u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub poddawanych dializie obserwuje się większe stężenie lerkanidypiny w osoczu (o około 70%). U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby, ogólnoustrojowa biodostępność lerkanidypiny może być zwiększona, ponieważ lek jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Badania bezpieczeństwa farmakologicznego przeprowadzone na zwierzętach, którym podawano dawki przeciwnadciśnieniowe, nie wykazały wpływu na autonomiczny układ nerwowy, ośrodkowy układ nerwowy ani na czynność układu pokarmowego.

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

Nie stwierdzono genotoksyczności i działania rakotwórczego lercanidypiny.

Lercanidypina nie wpływała na płodność i zdolność do rozrodu szczurów.

Nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów i królików, jednakże u szczurów, lercanidypina podawana w dużych dawkach wywołała nieprawidłowości rozwoju zarodka przed i po zagnieżdżeniu, a także opóźnienie rozwoju płodu.

Lercanidypina podawana w dużych dawkach (12 mg/kg/dobę) wywołuje dystocię (niepodatność) szyjki macicy w trakcie porodu.

Nie badano dystrybucji lercanidypiny i (lub) jej metabolitów u ciężarnych samic, ani przenikania ich do mleka.

Nie badano toksyczności poszczególnych metabolitów lercanidypiny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Karboksymetyloskrobia sodowa, Typ A

Powidon K-30

Magnezu stearynian

Otoczka powlekająca:

Lercanidipine Genoptim, 10 mg, tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy – (częściowo zhydrolizowany) (E 1203)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 3350 (E 1521)

Talk (E 553b)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Otoczka powlekająca:

Lercanidipine Genoptim, 20 mg, tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy – (częściowo zhydrolizowany) (E 1203)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 3350 (E 1521)

Talk (E 553b)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe, nieprzezroczyste blistry PVC/Aclar/Aluminium lub blistry OPA/Aluminium/PE + środek pochłaniający wilgoć/Aluminium, w tekturowym pudełku. Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

Produkt jest dostępny w opakowaniach zawierających: 28, 56 lub 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Synoptis Pharma Sp. z o.o.
ul. Krakowiaków 65
02-255 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lercanidipine Genoptim, 10 mg, tabletki powlekane -
Lercanidipine Genoptim, 20 mg, tabletki powlekane -

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO