

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lernidum, 10 mg, tabletki powlekane

Lernidum, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lernidum, 10 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg lerkaniidypiny chlorowodoru (*Lercanidipini hydrochloridum*), co odpowiada 9,4 mg lerkaniidypiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera: 0,928 mg sodu.

Lernidum, 20 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg lerkaniidypiny chlorowodoru (*Lercanidipini hydrochloridum*), co odpowiada 18,8 mg lerkaniidypiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera: 1,437 mg sodu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Lernidum, 10 mg, tabletki powlekane

Żółta, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana, z linią podziału po jednej stronie, gładka po drugiej stronie, o wymiarach około 6,5 mm x 3,3 mm.

Linia podziału na tabletki Lernidum, 10 mg ułatwia tylko jej przełamanie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

Lernidum, 20 mg, tabletki powlekane

Różowa, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana, z linią podziału po jednej stronie, gładka po drugiej stronie, o wymiarach około 8,5 mm x 4,0 mm.

Tabletkę Lernidum, 20 mg można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie łagodnego do umiarkowanego nadciśnienia tętniczego samoistnego u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to 10 mg raz na dobę, co najmniej 15 minut przed posiłkiem.

Dawkę można zwiększyć do 20 mg na dobę, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie. Dawkę należy zwiększać stopniowo, ponieważ oczekiwane, pełne działanie przeciwnadciśnieniowe może wystąpić w ciągu 2 tygodni.

U niektórych pacjentów, u których nie uzyskano kontroli nadciśnienia stosując jeden produkt leczniczy, korzystne może być dodanie lerkaniidypiny do: leku beta-adrenolitycznego (atenolol), moczopędnego (hydrochlorotiazyd) lub inhibitora konwertazy angiotensyny (kaptopryl lub enalapryl).

Ponieważ krzywa zależności reakcji klinicznej od dawki, jest początkowo stroma i osiąga plateau w zakresie dawek od 20 do 30 mg, jest mało prawdopodobne, aby zastosowanie większych dawek zwiększyło skuteczność leczenia, może za to zwiększyć ryzyko działań niepożądanych.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane farmakokinetyczne i doświadczenie kliniczne nie wskazują, aby u osób w podeszłym wieku była konieczna modyfikacja dawki dobowej, jednak zaleca się szczególną ostrożność na początku leczenia pacjentów tej grupy wiekowej.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Należy zachować szczególną ostrożność rozpoczynając leczenie u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Mimo że u tych pacjentów można stosować zazwyczaj zalecane dawki, należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki do 20 mg na dobę. Działanie przeciwnadciśnieniowe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może być nasilone, dlatego należy rozważyć u nich dostosowanie dawkowania.

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności lerkaniidypiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy najlepiej przyjmować rano, co najmniej 15 minut przed śniadaniem.

Podczas leczenia lerkaniidypiną nie należy spożywać grejpfrutów ani pić soku grejpfrutowego (patrz punkty 4.3 i 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną (lerkaniidypinę), na pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).
- Kobiety w wieku rozrodczym, jeśli nie stosują skutecznej antykoncepcji.
- Zwężenie drogi odpływu krwi z lewej komory serca.
- Nieleczona, zastoinowa niewydolność serca.
- Niestabilna dławica piersiowa.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek, w tym u pacjentów poddawanych dializoterapii.
- Świeży zawał mięśnia sercowego i stosowanie przed upływem 1 miesiąca od jego wystąpienia.
- Jednoczesne stosowanie z:
 - silnymi inhibitorami enzymu 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 szczególnie ostrożnie u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego (bez stymulatora serca).

Zaburzenia czynności lewej komory i choroba niedokrwienna serca

Lerkanidypinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory, mimo że w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących hemodynamiki nie wykazano pogorszenia czynności komór serca.

Istnieją dane wskazujące na możliwość zwiększania przez niektóre krótko działające pochodne dihydropirydyny ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Mimo że lerkanidypina jest substancją długodziałającą, należy u tych pacjentów zachować ostrożność.

Niektóre pochodne dihydropirydyny mogą w rzadkich przypadkach spowodować wystąpienie bólu w okolicy przedsercowej lub napad dławicy piersiowej. U pacjentów z dławicą piersiową bardzo rzadko napady te mogą występować częściej, trwać dłużej lub mieć większe nasilenie. W pojedynczych wypadkach może wystąpić zawał mięśnia sercowego (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Należy zachować szczególną ostrożność rozpoczynając leczenie u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Wprawdzie zalecany zwykle schemat dawkowania może być tolerowany przez pacjentów z tych grup, konieczna jest jednak ostrożność podczas zwiększania dawki do 20 mg na dobę.

Działanie przeciwnadciśnieniowe może być nasilone u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy rozważyć u nich dostosowanie dawkowania.

Stosowanie lerkanidypiny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR <30 ml/min), w tym u pacjentów poddawanych hemodializoterapii jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Dializa otrzewnowa

Stosowanie lerkanidypiny u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej powoduje występowanie mętnego płynu odprowadzanego z otrzewnej. Zmętnienie wynika ze zwiększonego stężenia trójglicerydów w płynie odprowadzanym z otrzewnej. Chociaż mechanizm powstawania jest nieznany, zmętnienie ustępuje niedługo po zaprzestaniu stosowania lerkanidypiny. Istotne jest prawidłowe rozpoznanie tego stanu ponieważ zmętnienie płynu odprowadzanego z otrzewnej może zostać mylnie rozpoznane jako zakaźne zapalenie otrzewnej i w konsekwencji prowadzić do niepotrzebnej hospitalizacji i zastosowania empirycznej antybiotykoterapii.

Dzieci i młodzież

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

Leki indukujące enzym CYP3A4

Substancje indukujące enzym CYP3A4, takie jak leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina, karbamazepina) i ryfampicyna, mogą zmniejszać stężenie lerkanidypiny w osoczu i spowodować, że jej skuteczność będzie mniejsza od oczekiwanej (patrz punkt 4.5).

Alkohol

Należy unikać spożywania alkoholu, gdyż może on nasilać działanie rozszerzające naczynia krwionośne leków przeciwnadciśnieniowych (patrz punkt 4.5).

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Lernidum, 10 mg

Sód

Produkt leczniczy zawiera 0,928 mg sodu w 1 tabletkę.

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

Lernidum, 20 mg

Sód

Produkt leczniczy zawiera 1,437 mg sodu w 1 tabletkę.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory enzymu CYP3A4

Lerkanidypina jest metabolizowana z udziałem enzymu CYP3A4, dlatego stosowane jednocześnie z nią inhibitory i induktory aktywności CYP3A4 mogą wpływać na metabolizm i eliminację lerkanidypiny.

Należy unikać jednoczesnego podawania lerkanidypiny i inhibitorów enzymu CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, rytonawir, erytromycyna, troleandomycyna, klarytromycyna), patrz punkt 4.3.

Badanie interakcji z zastosowaniem silnego inhibitora CYP3A4, ketokonazolu, wykazało znaczące zwiększenie stężenia lerkanidypiny w osoczu (15-krotne zwiększenie wartości AUC i 8-krotne zwiększenie C_{max} dla eutomeru S-lerkanidypiny).

Leki indukujące enzym CYP3A4

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania lerkanidypiny i induktorów CYP3A4, takich jak leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina, fenobarbital, karbamazepina) i ryfampicyna, ze względu na ryzyko osłabienia działania przeciwnadciśnieniowego. Należy częściej niż zwykle kontrolować ciśnienie tętnicze.

Substraty enzymu CYP3A4

Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania lerkanidypiny i innych substratów enzymu CYP3A4, takich jak terfenadyna, astemizol, leki przeciwarytmiczne klasy III, takie jak amiodaron, chinidyna, sotalol.

Cyklosporyna

Nie należy stosować jednocześnie cyklosporyny i lerkanidypiny (patrz punkt 4.3).

Po jednoczesnym podaniu lerkanidypiny i cyklosporyny obserwowano zwiększenie stężenia obu substancji w osoczu. Badanie z udziałem młodych, zdrowych ochotników wykazało, że podanie cyklosporyny po 3 godzinach od przyjęcia lerkanidypiny nie zmienia stężenia lerkanidypiny w osoczu, podczas gdy wartość AUC dla cyklosporyny zwiększa się o 27%. Jednak po jednoczesnym podawaniu lerkanidypiny i cyklosporyny odnotowano 3-krotne zwiększenie stężenia lerkanidypiny w osoczu i 21% zwiększenie AUC dla cyklosporyny.

Grejpfruty lub sok grejpfrutowy

Podczas leczenia lerkanidypiną nie należy jeść grejpfrutów ani pić soku grejpfrutowego (patrz punkt 4.3).

Tak jak w przypadku innych pochodnych dihydropirydyny, grejpfruty i sok grejpfrutowy hamuje metabolizm lerkanidypiny, powoduje to zwiększenie jej biodostępności ogólnoustrojowej i nasila działanie hipotensyjne.

Midazolam

U zdrowych osób w podeszłym wieku jednoczesne doustne stosowanie lerkanidypiny w dawce 20 mg i midazolamu zwiększało wchłanianie lerkanidypiny o około 40% i zmniejszało szybkość wchłaniania (wydłużenie t_{max} z 1,75 do 3 godzin). Stężenie midazolamu nie zmieniało się.

Metoprolol

Jednoczesne podawanie lerkanidypiny i metoprololu, beta-adrenolityku eliminowanego głównie przez wątrobę, nie zmieniło biodostępności metoprololu, ale spowodowało zmniejszenie o połowę biodostępności lerkanidypiny. Działanie to może być wynikiem zmniejszenia przez beta-adrenolityki przepływu krwi przez wątrobę, dlatego może występować również podczas stosowania innych leków z tej grupy. Lerkanidypinę można bezpiecznie stosować z lekami beta-adrenolitycznymi, ale może być konieczne dostosowanie jej dawki.

Fluoksetyna

Badanie interakcji z udziałem ochotników w wieku 65 ± 7 lat (średnia \pm odchylenie standardowe), którym podawano fluoksetynę (inhibitor enzymów CYP2D6 i CYP3A4) nie wykazało istotnej klinicznie zmiany farmakokinetyki lerkanidypiny.

Cymetydyna

Jednoczesne podawanie cymetydyny w dawce dobowej 800 mg nie powoduje istotnych zmian stężenia lerkanidypiny w osoczu, ale większe dawki cymetydyny należy podawać ostrożnie ze względu na możliwość zwiększenia biodostępności i działania hipotensyjnego lerkanidypiny.

Digoksylna

U pacjentów długotrwale leczonych β -metylodigoksyną nie wykazano, aby jednoczesne podawanie 20 mg lerkanidypiny prowadziło do interakcji farmakokinetycznej. U zdrowych ochotników, którzy otrzymywali na czczo 20 mg lerkanidypiny, a następnie digoksynę, odnotowano zwiększenie C_{\max} digoksyny średnio o 33% bez znaczącej zmiany wartości AUC i klirensu nerkowego. Pacjentów otrzymujących jednocześnie digoksynę i lerkanidypinę należy uważnie kontrolować, czy nie występują u nich kliniczne objawy toksycznego działania digoksyny.

Symwastatyna

Wielokrotne jednoczesne podawanie 20 mg lerkanidypiny i 40 mg symwastatyny nie zmieniło znacząco wartości AUC lerkanidypiny, zaś wartość AUC symwastatyny i jej czynnego metabolitu, β -hydroksykwasu, zwiększała się odpowiednio o 56% i 28%. Jest mało prawdopodobne, aby zmiany te miały jakieś znaczenie kliniczne. Nie przewiduje się również interakcji, gdy lerkanidypina jest podawana rano, a symwastatyna wieczorem (zgodnie z zaleconym sposobem podawania tych leków).

Warfaryna

Podawanie zdrowym ochotnikom na czczo 20 mg lerkanidypiny nie zmieniło właściwości farmakokinetycznych jednocześnie podawanej warfaryny.

Leki moczopędne i inhibitory ACE

Lerkanidypinę można bezpiecznie stosować z lekami moczopędnymi i inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE).

Inne produkty lecznicze wpływające na ciśnienie tętnicze

Tak jak w przypadku wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, może wystąpić nasilenie działania hipotensyjnego, jeśli lerkanidypina jest stosowana 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.

Alkohol

Należy unikać spożywania alkoholu, ponieważ może nasilać działanie rozszerzające naczynia krwionośne leku przeciwnadciśnieniowego (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane z badań na zwierzętach nie wskazują, aby lerkanidypina działała teratogenicznie na szczury i króliki; nie wykazano również wpływu na rozmnażanie u szczurów (patrz punkt 5.3). Mimo to, ze względu na brak danych klinicznych dotyczących stosowania lerkanidypiny u kobiet w ciąży i karmiących piersią, a także ze względu na stwierdzone u zwierząt działanie teratogenne innych pochodnych dihydropirydyny, lerkanidypiny nie należy stosować w okresie ciąży.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia lerkanidypiną i stosować skuteczną antykoncepcję.

Karmienie piersią

Nie ustalono czy lerkanidypina i (lub) jej metabolity przenikają do mleka kobiecego. Ze względu na lipofilne właściwości możliwe jest przenikanie lerkanidypiny do mleka kobiecego, w związku z czym nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka i niemowlęcia. Dlatego stosowanie lerkanidypiny jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Brak jest danych klinicznych dotyczących wpływu lerkanidypiny na płodność. U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia opisywano odwracalne zmiany biochemiczne w obrębie głowy plemnika, które mogą upośledzać zapłodnienie. W przypadkach niepowodzenia powtarzanych zabiegów zapłodnienia in vitro i braku innego wyjaśnienia, należy rozważyć jako przyczynę stosowanie antagonistów wapnia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak zachować ostrożność, ponieważ mogą wystąpić zawroty głowy, osłabienie, zmęczenie i rzadko senność.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wystąpiły u około 1,8% pacjentów leczonych lerkanidypiną.

Jak wynika z tabeli, działaniami niepożądanymi notowanymi najczęściej (ale każde z nich u mniej niż 1% pacjentów) w trakcie kontrolowanych badań klinicznych były: ból głowy, zawroty głowy, obrzęki obwodowe, tachykardia, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie skóry (zwłaszcza twarzy i szyi).

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane uszeregowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, obserwowane działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	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, np. twarzy	Niedociśnienie tętnicze		
Zaburzenia żołądka i jelit		Niestrawność, nudności,	Wymioty, biegunka	Przerost dziąseł ¹ ,

		ból w nadbrzuszu		mętnienie płynu odprowadzanego podczas dializy otrzewnowej ¹
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych w osoczu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, świąd	Pokrzywka	Obrzęk naczyńioruchowy ¹
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Wielomocz	Częste oddawanie moczu	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęki obwodowe	Oslabienie, zmęczenie	Ból w klatce piersiowej	

* Niektóre pochodne dihydropirydyny mogą w rzadkich przypadkach wywołać ból w okolicy przedsercowej lub napad dławicy piersiowej. U pacjentów z dławicą piersiową bardzo rzadko napady te mogą występować częściej, trwać dłużej lub mieć większe nasilenie. W pojedynczych wypadkach może wystąpić zawał mięśnia sercowego.

¹ działania niepożądane ze spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu lerkaniidypiny do obrotu

Wydaje się, że lerkaniidypina nie wpływa niekorzystnie na stężenie glukozy lub stężenie lipidów we krwi.

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

Po wprowadzeniu lerkaniidypiny do obrotu odnotowano przypadki przedawkowania (od 30-40 mg do 800 mg lerkaniidypiny, w tym przyjętej w celach samobójczych).

Objawy

Tak jak w przypadku innych pochodnych dihydropirydyny można spodziewać się, że przedawkowanie spowoduje nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych. Do objawów przedawkowania należy znaczne niedociśnienie tętnicze i odruchowa tachykardia. Jednak, w przypadku bardzo dużych dawek, selektywność obwodowa może zostać utracona prowadząc do bradykardii i ujemnego działania

inotropowego. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z przypadkami przedawkowania były niedociśnienie, zawroty głowy, ból głowy i kołatanie serca.

Leczenie

W razie ciężkiego niedociśnienia tętniczego, bradykardii i utraty przytomności pomocne może być leczenie podtrzymujące układ krążenia z dożylnym podaniem atropiny w przypadku bradykardii.

Ze względu na długotrwałe działanie farmakologiczne lerkanidypiny, bardzo ważne jest, aby co najmniej przez 24 godziny monitorować czynność układu krążenia pacjenta, który przedawkował lek. Nie ma informacji o użyteczności dializy. Ponieważ substancja czynna jest wysoce lipofilna, jej stężenie w osoczu nie będzie najpewniej wskaźnikiem okresu ryzyka, a dializa może nie być skuteczna.

Poniższa tabela przedstawia odnotowane objawy i zastosowane postępowanie po przedawkowaniu lerkanidypiny.

Dawka	Objawy	Postępowanie	Skutek
150 mg + niezdefiniowana ilość alkoholu	Senność	Płukanie żołądka Podawanie węgla aktywnego	Powrót do zdrowia
280 mg + 5,6 mg moksonidyny	Wstrząs kardiogeny Ciężkie niedokrwienie mięśnia sercowego Łagodna niewydolność nerek	Duże dawki amin katecholowych Furosemid Glikozydy naparstnicy Pozajelitowe podawanie preparatów zwiększających objętość osocza	Powrót do zdrowia
800 mg	Wymioty Niedociśnienie	Podawanie węgla aktywnego i środków przeczyszczających Dożylnie podanie dopaminy	Powrót do zdrowia

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 napływ jonów wapnia do komórek mięśnia serca i mięśni gładkich naczyń. Mechanizm jej działania hipotensyjnego polega na bezpośrednim działaniu rozkurczającym mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, co powoduje zmniejszenie całkowitego obwodowego oporu naczyniowego.

Działanie farmakodynamiczne

Pomimo krótkiego farmakokinetycznego okresu półtrwania w osoczu, lerkanidypina wykazuje przedłużone działanie przeciwnadciśnieniowe dzięki dużemu współczynnikowi dyfuzji błonowej i nie wykazuje ujemnego działania inotropowego, z powodu dużej selektywności naczyniowej.

Ponieważ rozszerzenie naczyń krwionośnych, 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, za przeciwnadciśnieniowe działanie lerkanidypiny odpowiedzialny jest głównie enancjomer (S).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Oprócz badań klinicznych, przeprowadzonych w celu potwierdzenia wskazań terapeutycznych, przeprowadzono również niewielkie, niekontrolowane, randomizowane badanie kliniczne u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym (średnia wartość \pm SD rozkurczowego ciśnienia krwi $114,5 \pm 3,7$ mmHg), które wykazało, że ciśnienie krwi zmniejszyło się do wartości prawidłowych u 40% z 25 pacjentów przyjmujących lerkanidypiny chlorowoderek w dawce 20 mg raz na dobę i u 56% z 25 pacjentów przyjmujących lerkanidypiny chlorowoderek w dawce 10 mg dwa razy na dobę.

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, lerkanidypiny chlorowoderek skutecznie obniżał skurczowe ciśnienie krwi z początkowych średnich wartości $172,6 \pm 5,6$ mmHg do wartości $140,2 \pm 8,7$ mmHg.

Nie przeprowadzono badań klinicznych u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lerkanidypiny chlorowoderek podany doustnie w dawce 10 - 20 mg wchłania się całkowicie, a maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 1,5 – 3 godzin 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 osoczu jest taki sam, maksymalne stężenie w osoczu i pole powierzchni pod krzywą (AUC) są średnio 1,2 razy większe dla (S)-enancjomeru, a okres półtrwania w fazie eliminacji obydwu enancjomerów jest niemal taki sam. Nie zaobserwowano interkonwersji (wzajemnej przemiany) obu enancjomerów „*in vivo*”.

Ze względu na nasilony efekt pierwszego przejścia przez wątrobę, całkowita biodostępność lerkanidypiny chlorowodorku podawanej doustnie po posiłku wynosi około 10%, ale zmniejsza się do 1/3 po podaniu zdrowym ochotnikom na czczo.

Biodostępność lerkanidypiny po podaniu doustnym zwiększa się 4-krotnie po przyjęciu lerkanidypiny chlorowodorku do 2 godzin po posiłku bogatym w tłuszcz. Dlatego lerkanidypiny chlorowoderek powinien być przyjmowany przed posiłkami.

Dystrybucja

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

Stopień wiązania lerkanidypiny z białkami osocza przekracza 98%. Ponieważ stężenie białek w osoczu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby jest zmniejszone, może nastąpić zwiększenie wolnej frakcji lerkanidypiny w osoczu krwi.

Metabolizm

Lerkanidypina podlega znaczącemu metabolizmowi przez enzym CYP3A4. W moczu i kale nie stwierdza się obecności związku macierzystego. Lerkanidypina jest przekształcana głównie do nieczynnych metabolitów, a około 50% dawki zostaje wydalone w moczu.

Badania „*in vitro*” z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazały, że lerkanidypina w niewielkim stopniu hamuje aktywność 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 zmienia stężenia midazolamu w osoczu (typowego substratu CYP3A4) lub metoprololu (typowego substratu CYP2D6). Dlatego nie przewiduje się hamowania biotransformacji leków metabolizowanych przez CYP3A4 i CYP2D6 pod wpływem terapeutycznych dawek lerkanidypiny.

Wydalenie

Lerkanidypina jest eliminowana głównie drogą metabolizmu na drodze biotransformacji.

Średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 8 - 10 godzin, a działanie lecznicze trwa przez 24 godziny wskutek silnego wiązania z lipidami błony komórkowej. Nie zaobserwowano kumulacji po podaniu wielokrotnym.

Liniowość lub nieliniowość

Stężenia lerkanidypiny w osoczu po podaniu doustnym lerkanidypiny chlorowodoru nie są bezpośrednio proporcjonalne do podanej dawki (kinetyka nieliniowa). Po podaniu dawki 10, 20 lub 40 mg, maksymalne stężenia w osoczu były obserwowane w stosunku 1:3:8, a pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu do czasu w stosunku 1:4:18, co wskazuje na postępujące wysycanie metabolizmu pierwszego przejścia. Zgodnie z tym, dostępność zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, właściwości farmakokinetyczne lerkanidypiny są podobne do obserwowanych w populacji ogólnej. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub poddawanych dializoterapii obserwuje się większe stężenia 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, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka

Farmakologiczne badania bezpieczeństwa stosowania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały, aby lerkanidypina w dawkach przeciwnadciśnieniowych wpływała na autonomiczny układ nerwowy, ośrodkowy układ nerwowy lub na czynność układu pokarmowego.

Istotne działania obserwowane podczas długotrwałych badań na szczurach i psach były pośrednio lub bezpośrednio związane ze znanymi działaniami dużych dawek antagonistów wapnia i przeważnie odpowiadały nasilonej aktywności farmakodynamicznej.

Nie stwierdzono działania genotoksycznego ani rakotwórczego lerkanidypiny.

Lerkanidypina nie wpływała na płodność i zdolność do rozrodu szczurów.

Nie stwierdzono działania teratogennego lerkanidypiny u szczurów i królików, ale duże jej dawki powodowały u szczurów utratę zarodków przed i po zagnieżdżeniu, a także opóźnienie rozwoju płodów.

Lerkanidypiny chlorowodorek podawany w dużych dawkach (12 mg/kg mc./dobę) w trakcie porodu wywołuje dystocję.

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

Nie przeprowadzono osobnych badań toksyczności metabolitów lerkanidypiny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Lernidum, 10 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

Skrobia kukurydziana

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Poloksamer 188
Sodu stearylofumarany
Makrogol 6000

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 6cps
Makrogol 6000
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)

Lernidum, 20 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Powidon K-30
Sodu stearylofumarany

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 6cps
Makrogol 6000
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Lernidum, 10 mg, tabletki powlekane

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Lernidum, 20 mg, tabletki powlekane

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

- Lernidum, 10 mg: 10, 14, 28 lub 56 tabletek powlekanych.
- Lernidum, 20 mg: 10, 14, 28 lub 56 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.

ul. Partyzancka 133/151

95-200 Pabianice

Tel. (42) 22-53-100

email: aflofarm@aflofarm.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO