

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KAPIZEN, 10 mg, tabletki powlekane

KAPIZEN, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg lerkanidypiny chlorowodorku, co odpowiada 9,4 mg lerkanidypiny.

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg lerkanidypiny chlorowodorku, co odpowiada 18,8 mg lerkanidypiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Kapizen, 20 mg, tabletki powlekane: Każda tabletki powlekana zawiera 30 mg laktozy jednowodnej.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Kapizen, 20 mg, tabletki powlekane: Każda tabletki powlekana zawiera 60 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Kapizen, 10 mg, tabletki powlekane:

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

Kapizen, 20 mg, tabletki powlekane:

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

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

Produkt leczniczy Kapizen jest wskazany u dorosłych w leczeniu łagodnego do umiarkowanego pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka dla dorosłych to 10 mg, raz na dobę, co najmniej 15 minut przed posiłkiem. Dawka można zwiększyć do 20 mg, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie.

Dawkę należy zwiększać stopniowo, gdyż może upłynąć około 2 tygodni, zanim produkt leczniczy osiągnie pełne działanie przeciwnadciśnieniowe.

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

Ponieważ krzywa zależności reakcji klinicznej od dawki, początkowo stroma, 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 populacje

Osoby w podeszłym wieku

Chociaż ani dane farmakokinetyczne, ani doświadczenie kliniczne nie wskazują, aby u osób w podeszłym wieku była konieczna modyfikacja 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 lerkanidypiny 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.

Nie należy stosować lerkanidypiny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny GFR <30 ml/min), w tym u pacjentów poddawanych dializie (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Tabletki należy popijać wodą, co najmniej 15 minut przed posiłkiem.

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 przeżyty niedawny zawał mięśnia sercowego (w ciągu 1 miesiąca)
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (GFR <30 ml / min), w tym pacjenci poddawani hemodializie
- 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

Lerkanidypinę należy stosować szczególnie ostrożnie 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

Uważa 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 długo działającym, należy zachować ostrożność u tych pacjentów.

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

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Należy zachować szczególną ostrożność rozpoczynając leczenie u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Chociaż zwykle zalecany schemat dawkowania 10 mg na dobę może być tolerowany przez te podgrupy pacjentów, to podczas 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.

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

Dializa otrzewnowa

Lerkanidypina była związana z powstawaniem mętnego płynu otrzewnowego u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej. Zmętnienie jest spowodowane zwiększonym stężeniem triglicerydów w płynie otrzewnowym. Chociaż mechanizm nie jest znany, zmętnienie zwykle ustępuje wkrótce po odstawieniu lerkanidypiny. Jest to ważny związek, aby uznać, że mętny płyn otrzewnowy może być mylony z infekcyjnym zapaleniem otrzewnej, co prowadzi do niepotrzebnej hospitalizacji i empirycznego podania antybiotyków.

Induktory CYP3A4

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

Alkohol

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

Dzieci i młodzież

Nie wykazano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania lerkanidypiny u dzieci.

Substancje pomocnicze

Ten lek zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

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

Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane z:

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, wykazały znaczne zwiększenie stężenia lerkanidypiny w osoczu (15-krotne zwiększenie AUC i 8-krotne zwiększenie C_{max} dla eutomeru S-lerkanidypiny).

Należy unikać jednoczesnego stosowania lerkanidypiny z inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, rytonawir, erytromycyna, troleandomycyna, klarytromycyna) (patrz punkt 4.3).

Cyklosporyna

Po jednoczesnym podaniu obserwowano zwiększone stężenie lerkanidypiny i cyklosporyny w osoczu. Badanie z udziałem młodych, zdrowych ochotników wykazało, że podanie cyklosporyny po 3 godzinach od podania lerkanidypiny nie zmienia stężenia lerkanidypiny w osoczu, podczas gdy wartość AUC cyklosporyny zwiększa 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).

Grejfruty lub sok grejfrutowy

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

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania

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 być wymagana częstsza niż zwykle kontrola ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

Alkohol

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

Środki ostrożności, w tym dostosowanie dawki

Substraty CYP3A4

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego przepisywania lerkanidypiny z innymi substratami CYP3A4, takimi jak terfenadyna, astemizol, leki przeciwyrtmiczne klasy III (takie jak amiodaron, chinidyna, sotalol).

Midazolam

Przy jednoczesnym podawaniu w dawce 20 mg z midazolamem doustnie u ochotników w podeszłym wieku wchłanianie lerkanidypiny było zwiększone (o około 40%), a szybkość wchłaniania zmniejszona (t_{max} był wydłużony z 1,75 do 3 godzin). Stężenia midazolamu nie uległy zmianie.

Metoprolol

Podczas jednoczesnego podawania lerkanidypiny z metoprololem, beta-adrenolitykiem eliminowanym głównie przez wątrobę, biodostępność metoprololu nie uległa zmianie, podczas gdy 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 klasy. W konsekwencji lerkanidypinę można bezpiecznie podawać z lekami blokującymi receptory β -adrenergiczne, ale może być konieczne dostosowanie dawki.

Digoksyna

Jednoczesne podawanie 20 mg lerkanidypiny pacjentom leczonym długotrwale β -metylodigoksyną nie wykazało interakcji farmakokinetycznych. Jednakże zaobserwowano średni wzrost C_{max} digoksyny o 33%, podczas gdy AUC i klirens nerkowy nie uległy istotnej zmianie. Pacjentów leczonych jednocześnie digoksyną należy bardzo dokładnie kontrolować 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 istotnej zmiany farmakokinetyki lerkanidypiny.

Cymetydyna

Jednoczesne podawanie cymetydyny w dawce 800 mg na dobę nie powoduje znaczących zmian stężeń lerkanidypiny w osoczu. Jednakże przy wyższych dawkach wymagana jest ostrożność, ponieważ biodostępność i hipotensyjne działanie lerkanidypiny mogą ulec zwiększeniu.

Symwastatyna

Wielokrotne jednoczesne podawanie dawki 20 mg lerkanidypiny z 40 mg symwastatyny nie powodowało istotnej zmiany AUC lerkanidypiny, podczas gdy wartość AUC symwastatyny wzrosła o 56%, a jej aktywnego metabolitu β -hydroksykwasu o 28%. Jest mało prawdopodobne, aby takie zmiany miały znaczenie kliniczne. Nie oczekuje się interakcji, gdy lerkanidypina jest podawana rano, a symwastatyna 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, nasilone działanie hipotensyjne można zaobserwować, gdy lerkanidypina jest podawana z innymi lekami wpływającymi na ciśnienie krwi, takimi jak alfa-adrenolityki stosowane w leczeniu objawów ze strony układu moczowego, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki. Wręcz przeciwnie, zmniejszenie działania hipotensyjnego można zaobserwować podczas jednoczesnego stosowania z kortykosteroidami.

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 lerkanidypiny (patrz punkt 5.3) ale obserwowano je w przypadku innych związków dihydropirydynowych.

Nie zaleca się stosowania lerkanidypiny w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Karmienie piersią

Brak danych na temat przenikania lerkanidypiny i (lub) jej metabolitów do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka i niemowlęcia. Lerkanidypiny nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących lerkanidypiny. U niektórych pacjentów leczonych blokerami kanałów odnotowano odwracalne zmiany biochemiczne w główce plemników, które mogą utrudniać zapłodnienie. W przypadkach, gdy powtarzane zapłodnienie *in vitro* kończy się niepowodzeniem i nie można znaleźć innego wyjaśnienia, należy wziąć pod uwagę możliwość stosowania antagonistów kanału wapniowego jako przyczyny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lerkanidypina wywiera niewielki 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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo lerkanidypiny w dawce 10-20 mg raz na dobę oceniano w podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych (z udziałem 1200 pacjentów otrzymujących lerkanidypinę i 603 pacjentów otrzymujących placebo) oraz w długoterminowych badaniach klinicznych z aktywną kontrolą i bez kontroli z udziałem łącznie 3676 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym otrzymujących lerkanidypinę.

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

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

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

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 grupy o określonej częstości występowania, obserwowane działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy
	Rzadko	Senność, omdlenie
Zaburzenia serca	Często	Tachykardia, kołatanie
	Rzadko	Dławica piersiowa
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zaczerwienienie twarzy
	Niezbyt często	Niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Niestrawność, nudności, ból brzucha
	Rzadko	Wymioty, biegunka

	Nieznana	Przerost dziąseł ¹ , mętny płyn otrzewnowy ¹
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy ¹
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka, świąd
	Rzadko	Pokrzywka
	Nieznana	Obrzęk naczynioruchowy ¹
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Wielomocz
	Rzadko	Częstomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Obrzęk obwodowy
	Niezbyt często	Osłabienie, zmęczenie
	Rzadko	Ból w klatce piersiowej

¹Działania niepożądane wynikające ze spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu na całym świecie.

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

Niektóre dihydropirydyny rzadko mogą powodować ból w okolicy przedsercowej lub dławicę piersiową. Bardzo rzadko u pacjentów z wcześniej istniejącą dławicą piersiową 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

Po wprowadzeniu lerkanidypiny do obrotu zgłaszano kilka przypadków przedawkowania w zakresie 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 z wyraźnym niedociśnieniem i odruchową tachykardią. Jednak przy bardzo dużych dawkach może dojść do utraty selektywności obwodowej, powodując bradykardię i ujemny efekt inotropowy. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z przypadkami przedawkowania były niedociśnienie, zawroty głowy, ból głowy i kołatanie serca

Leczenie

Klinicznie istotne niedociśnienie wymaga aktywnego wsparcia układu krążenia, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn oraz zwracania uwagi na objętość krążącego płynu i ilość wydalanego moczu. Ze względu na przedłużone działanie farmakologiczne lerkaniidypiny istotne jest, aby stan układu krążenia pacjenta był monitorowany przez co najmniej 24 godziny. Ponieważ produkt silnie wiąże się z białkami, dializa prawdopodobnie nie będzie skuteczna. Pacjenci, u których spodziewane jest zatrucie od umiarkowanego do ciężkiego, powinni pozostawać na oddziale intensywnej opieki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści wapnia; wybiórczy antagoniści wapnia o dominującym działaniu naczyniowym, pochodne dihydropirydyny. Kod ATC: C08CA13

Mechanizm działania

Lerkaniidypina jest antagonistą wapnia z grupy dihydropirydyny i hamuje przezłonowy napływ wapnia do mięśnia sercowego i mięśni gładkich. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego polega na bezpośrednim działaniu zwiotczającym mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, zmniejszając tym samym całkowity opór obwodowy.

Działanie farmakodynamiczne

Pomimo krótkiego farmakokinetycznego okresu półtrwania w osoczu, lerkaniidypina wykazuje przedłużone działanie przeciwnadciśnieniowe, ze względu na wysoki współczynnik podziału błonowego oraz nie wykazuje ujemnego działania inotropowo, ze względu na wysoką selektywność naczyniową.

Ponieważ rozszerzenie naczyń wywołane przez lerkaniidypinę odbywa się stopniowo, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym rzadko obserwowano ostre niedociśnienie z odruchową tachykardią.

Podobnie jak w przypadku innych asymetrycznych pochodnych 1,4-dihydropirydyny, działanie przeciwnadciśnieniowe lerkaniidypiny wynika głównie z jej (S)-enancjomeru.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania lerkaniidypiny w dawce 10-20 mg podawanej raz na dobę oceniano w podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym (z udziałem 1200 pacjentów otrzymujących lerkaniidypinę i 603 pacjentów otrzymujących placebo) oraz w długoterminowym badaniu klinicznym, z grupą kontrolną oraz bez grupy kontrolnej, z udziałem łącznie 3676 pacjentów z nadciśnieniem. Większość badań klinicznych przeprowadzono z udziałem pacjentów z łagodnym do umiarkowanego pierwotnym nadciśnieniem tętniczym (w tym pacjentów w podeszłym wieku i chorych na cukrzycę), otrzymujących samą lerkaniidypinę lub w skojarzeniu z inhibitorami ACE, diuretykami lub beta-adrenolitykami.

Oprócz badań klinicznych przeprowadzonych 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 lerkaniidypiny 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, lerkaniidypina była skuteczna w obniżaniu ciśnienia skurczowego ze średnich wartości początkowych $172,6 \pm 5,6$ mmHg do $140,2 \pm 8,7$ mmHg.

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 ng/ml \pm 2,09 i 7,66 ng/ml \pm 5,9, występujące po około 1,5-3 godzinach 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 wzrasta 4-krotnie, gdy lerkanidypina jest przyjmowana do 2 godzin po posiłku bogatołuszczowym. W związku z tym lerkanidypinę należy przyjmować przed posiłkami.

Dystrybucja

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

Stopień wiązania lerkanidypiny z białkami osocza jest większy niż 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 wykazały, że lerkanidypina wykazuje pewien stopień hamowania CYP3A4 i CYP2D6, w stężeniach odpowiednio 160- i 40 razy większych niż maksymalne stężenia osiągnane 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

Doustne podanie lerkanidypiny prowadzi do stężenia lerkanidypiny w osoczu, które nie jest wprost proporcjonalne do dawki (kinetyka nieliniowa). Po podaniu 10, 20 lub 40 mg maksymalne stężenia w osoczu obserwowano w stosunku 1: 3: 8, a pole powierzchni pod krzywymi zależności stężenia w osoczu od czasu w stosunku 1: 4: 18, co wskazuje na postępujące wysycenie metabolizmu pierwszego przejścia. W związku z tym dostępność zwiększa się wraz ze wzrostem dawki.

Populacje szczególne

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

Farmakologiczne badania bezpieczeństwa na zwierzętach nie wykazały wpływu na autonomiczny układ nerwowy, ośrodkowy układ nerwowy ani na czynność przewodu pokarmowego przy stosowaniu dawek 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 wykazywała działania genotoksycznego i nie znaleziono dowodów działania rakotwórczego.

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

Brak dowodów jakiegokolwiek działania teratogennego u szczurów i królików, jednak 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 dystocję.

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

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna (PH-101)

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy, częściowo zhydrolizowany

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol

Talk

Żelaza tlenek żółty (E 172).

Żelaza tlenek czerwony (E 172) tylko tabletki powlekane Kapizen, 20 mg

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium

2 lata

Pojemnik z HDPE

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Pojemnik z HDPE:

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania. Przechowywać w oryginalnym pojemniku na tabletki. Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium.

Pojemnik z HDPE z wieczkiem z LDPE.

Wielkości opakowań:

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium:

7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98, 100 tabletek powlekanych

Pojemnik na tabletki:

100 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37 Praga 10, Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10 mg: Pozwolenie nr 27119
20 mg: Pozwolenie nr 27120

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 czerwca 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08/2022