

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lercanidipine Medreg, 10 mg, tabletki powlekane

Lercanidipine Medreg, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lercanidipine Medreg, 10 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg lercanidypiny chlorowodorku (co odpowiada 9,4 mg lercanidypiny).

Lercanidipine Medreg, 20 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg lercanidypiny chlorowodorku (co odpowiada 18,8 mg lercanidypiny).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Lercanidipine Medreg, 10 mg, tabletki powlekane:

Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane (o średnicy około $6,5 \pm 0,2$ mm) z linią podziału po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

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

Lercanidipine Medreg, 20 mg, tabletki powlekane:

Różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane (o średnicy około $8,5 \pm 0,2$ mm) z linią podziału po jednej stronie i gładkie 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 Lercanidipine Medreg jest wskazany u dorosłych w leczeniu łagodnego do umiarkowanego pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 10 mg doustnie 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 lerkanidypiny, oprócz beta-adrenolityku (atenololu), leku moczopędnego (hydrochlorotiazydu) lub inhibitora konwertazy angiotensyny (kaptopryl lub enalapryl).

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 konieczności dostosowania dawki dobowej, należy zachować szczególną ostrożność podczas rozpoczynania leczenia pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

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

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 < 30 ml/min), w tym u pacjentów poddawanych dializie (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Tabletki należy przyjmować rano, co najmniej 15 minut przed posiłkiem.

Tego produktu nie należy podawać z sokiem grejpfrutowym (patrz punkty 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.
- Nieleczona zastoinowa niewydolność serca.
- Niestabilna dławica piersiowa lub przebyty niedawny (w ciągu 1 miesiąca) zawał mięśnia sercowego.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (GFR < 30 ml/min), w tym pacjenci dializowani.
- Jednoczesne stosowanie:
 - silnych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkt 4.5),
 - cyklosporyny (patrz punkt 4.5),
 - grejpfrutów lub soku grejpfrutowego (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 (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, u tych pacjentów zalecana jest ostrożność.

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).

Stosowanie w zaburzeniach 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 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.

Nie należy stosować lerkanidypiny 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 niż oczekiwana (patrz punkt 4.5).

Alkohol

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

Sód

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

Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane w przypadku:

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 stosowania lerkandypiny z inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, rytonawir, erytromycyna, troleandomycyna, klarytromycyna) (patrz punkt 4.3).

Cyklosporyna

Po jednoczesnym podaniu lerkandypiny 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 lerkandypiny, stężenie lerkandypiny w osoczu nie zmieniło się, podczas gdy AUC cyklosporyny zwiększyło się o 27%. Jednakże jednoczesne stosowanie lerkandypiny z cyklosporyną powodowało 3-krotne zwiększenie stężenia lerkandypiny w osoczu i 21% zwiększenie AUC cyklosporyny. Nie należy jednocześnie stosować cyklosporyny i lerkandypiny (patrz punkt 4.3).

Grejpferty lub sok grejpfertowy

Tak jak w przypadku innych dihydropirydyn, lerkandypina jest wrażliwa na hamowanie metabolizmu przez sok grejpfertowy, co w konsekwencji powoduje zwiększenie ogólnoustrojowej biodostępności i nasilenie działania hipotensyjnego. Podczas stosowania lerkandypiny nie należy spożywać grejpfertów czy soku grejpfertowego (patrz punkt 4.3).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania

Induktory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie lerkandypiny 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 lerkandypiny z innymi substratami CYP3A4, takimi jak terfenadyna, astemizol, leki przeciwartymiczne klasy III, takie jak amiodaron, chinidyna, sotalol.

Midazolam

Przy jednoczesnym podawaniu w dawce 20 mg z midazolamem doustnie u ochotników w podeszłym wieku wchłanianie lerkandypiny 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 lerkandypiny z metoprololem, beta-adrenolitykiem eliminowanym głównie przez wątrobę, biodostępność metoprololu nie uległa zmianie, podczas gdy lerkandypiny 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 lerkandypinę można bezpiecznie podawać z lekami blokującymi receptory β -adrenergiczne, ale może być konieczne dostosowanie dawki.

Digoksyna

Jednoczesne podawanie 20 mg lerkandypiny 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, ale 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

Lerkanidypinę bezpiecznie podawano 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 wystarczających danych dotyczących stosowania lerkanidypiny u kobiet w ciąży. Dane niekliniczne nie dostarczają dowodów na działanie teratogenne (patrz punkt 5.3) ale obserwowano je w przypadku innych związków dihydropirydyny. Nie zaleca się stosowania lerkanidypiny w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Karmienie piersią

Brak danych na temat przenikania lerkanidypiny/metabolitów do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Lerkanidypiny nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących lerkanidypiny. U niektórych pacjentów leczonych antagonistami 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 na całym świecie po wprowadzeniu produktu do obrotu, 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 ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie grupy o określonej częstości występowania, obserwowane działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

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	Zaczerwienienie twarzy	Niedociśnienie		
Zaburzenia żołądka i jelit		Niestrawność Nudności Ból brzucha w górnej części	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		Bóle mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Wielomocz	Częstomocz	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy	Osłabienie Zmęczenie	Ból w klatce piersiowej	

¹ Działania 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 lerkanidypiny 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: wybiórczy antagoniści wapnia o dominującym działaniu naczyniowym, pochodne dihydropirydyny.

Kod ATC: C08CA13

Mechanizm działania

Lerkanidypina 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, lerkanidypina wykazuje przedłużone działanie przeciwnadciśnieniowe dzięki dużemu współczynnikowi podziału błonowego oraz nie wykazuje ujemnego działania inotropowego, z powodu dużej selektywności naczyniowej. Ponieważ wazolidacja (rozszerzenie naczyń) pod wpływem lerkanidypiny odbywa się stopniowo, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym rzadko obserwowano ostry spadek ciśnienia z odruchową tachykardią.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania lerkanidypiny w dawce 10-20 mg raz na dobę oceniano w podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo (z udziałem 1 200 pacjentów otrzymujących lerkanidypinę i 603 pacjentów otrzymujących placebo) oraz w długoterminowych badaniach klinicznych, z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną oraz badaniach 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 lerkanidypinę lub w skojarzeniu z inhibitorami ACE, diuretykami 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. Nie przeprowadzono żadnych 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 $7,66 \text{ ng/ml} \pm 5,90$, 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%, przy czym zmniejsza się do 1/3, gdy lek został podany zdrowym ochotnikom na czczo.

Dostępność lerkanidypiny po podaniu doustnym wzrasta 4-krotnie, gdy lerkanidypina jest przyjmowana do 2 godzin po posiłku wysokotłuszczowym. Dlatego lerkanidypinę należy przyjmować przed posiłkiem.

Dystrybucja

Dystrybucja z osocza do tkanek i narządów odbywa się szybko i intensywnie.

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 osiągane 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.

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.

Dodatkowe informacje o populacjach szczególnych

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 intensywnie metabolizowany w wątrobie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości, toksycznego wpływu na rozrodczość nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Farmakologiczne badania bezpieczeństwa na zwierzętach nie wykazały żadnego 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 wykazała zagrożenia rakotwórczego.

Leczenie lerkanidypiną nie miało wpływu na płodność i ogólną zdolność rozrodczą szczurów.

Brak dowodów jakiegokolwiek działania teratogennego u szczurów i królików, jednak u szczurów lerkanidypina w wysokich dawkach, indukowała przed i poimplantacyjne poronienia oraz opóźnienie rozwoju płodu.

Lerkanidypiny chlorowodorek podawany w dużych dawkach (12 mg/kg na 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

Lercanidipine Medreg, 10 mg, tabletki powlekane:

Rdzeń tabletki:

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

Otoczka:

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

Lercanidipine Medreg, 20 mg, tabletki powlekane:

Rdzeń tabletki:

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

Otoczka:

Hypromeloza (6 cps)
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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Wielkość opakowania: 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 90, 98 i 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praga 1
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lercanidipine Medreg, 10 mg, tabletki powlekane, pozwolenie nr: 26968

Lercanidipine Medreg, 20 mg, tabletki powlekane, pozwolenie nr: 26969

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2022-03-22

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2024-09-18