

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lerpin, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 10 mg chlorowodorku lerkanidypiny, co odpowiada 9,4 mg lerkanidypiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Żółte, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Linia podziału na tabletkę tylko ułatwia przełamanie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podzielenia na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Lerpin jest wskazany w leczeniu łagodnego do umiarkowanego nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Należy stopniowo dostosowywać dawkę, ponieważ może minąć około 2 tygodni do wystąpienia widocznego maksymalnego działania przeciwnadciśnieniowego.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Należy połknąć tabletkę popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody).

U niektórych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania pojedynczej substancji czynnej o działaniu przeciwnadciśnieniowym, korzystne może być dodanie lerkanidypiny do leczenia lekiem beta-adrenolitycznym (atenolol), lekiem moczopędnym (hydrochlorotiazyd) lub inhibitorem konwertazy angiotensyny (kaptopryl lub enalapryl).

Ponieważ krzywa zależności reakcji od dawki jest stroma, osiągając plateau w zakresie dawek od 20 mg do 30 mg, nie należy oczekiwać, że skuteczność będzie większa podczas stosowania większych dawek, natomiast działania niepożądane mogą być nasilone.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku:

Mimo że dane farmakokinetyczne oraz doświadczenie kliniczne wskazują, że nie jest konieczne dostosowanie dawki dobowej, należy zachować szczególną ostrożność podczas rozpoczynaniu leczenia pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży:

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lerpin u dzieci i młodzieży w wieku poniżej lat 18 ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby:

Należy zachować szczególną ostrożność podczas rozpoczynania leczenia u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek lub wątroby. Mimo że u tych pacjentów może być tolerowana zazwyczaj zalecana dawka, należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki do 20 mg na dobę. U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby działanie przeciwnadciśnieniowe może być nasilone i dlatego należy rozważyć dostosowanie dawki.

Nie należy stosować lerkanidypiny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby lub u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek ($GFR < 30$ ml/min).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lerkanidypinę, na którąkolwiek pochodną dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego.
- Ciąża i laktacja (patrz punkt 4.6).
- Kobiety w wieku rozrodczym, jeżeli nie stosują skutecznej antykoncepcji.
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory.
- Nieleczona zastoinowa niewydolność serca.
- Niestabilna dusznica bolesna.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby.
- W ciągu miesiąca po zawale mięśnia sercowego.
- Jednoczesne stosowanie:
 - silnych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkt 4.5),
 - cyklosporyny (patrz punkt 4.5),
 - soku grejpfrutowego (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować szczególną ostrożność stosując lerkanidypinę u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowo-przedsionkowego (w razie braku wszczepionego rozrusznika serca). Mimo że kontrolowane badania dotyczące hemodynamiki nie wykazały pogorszenia czynności komór, należy również zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniem czynności lewej komory. Wskazano, że u pacjentów z chorobą niedokrwienią serca niektóre krótkodziałające pochodne dihydropirydyny mogą być związane ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Chociaż lerkanidypina jest substancją o długim działaniu, u takich pacjentów należy zachować ostrożność.

W rzadkich przypadkach lerkanidypina może wywołać ból w okolicy przedsercowej lub dusznicę bolesną. W bardzo rzadkich przypadkach u pacjentów z istniejącą wcześniej dusznicą bolesną może dojść do zwiększenia częstości, wydłużenia czasu trwania lub nasilenia napadów dławicowych. Mogą wystąpić pojedyncze przypadki zawału mięśnia sercowego (patrz punkt 4.8).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby:

Należy zachować szczególną ostrożność podczas rozpoczynania leczenia u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek lub wątroby. Mimo że u tych pacjentów może być tolerowana zazwyczaj zalecana dawka, należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki do 20 mg na dobę. U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby działanie przeciwnadciśnieniowe może być nasilone i dlatego należy rozważyć dostosowanie dawki.

Nie należy stosować lerkanidypiny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby lub u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek ($GFR < 30$ ml/min) (patrz punkt 4.2).

Należy unikać spożywania alkoholu, ponieważ może on nasilić działanie przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych rozszerzających naczynia krwionośne (patrz punkt 4.5).

Induktory CYP3A4, takie jak leki przeciwpadaczkowe (np. fenytoina, karbamazepina) i ryfampicyna mogą zmniejszyć stężenie lerkanidypiny w osoczu i w ten sposób skuteczność lerkanidypiny może być mniejsza niż oczekiwana (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wiadomo, że lerkanidypina jest metabolizowana przez enzym CYP3A4, i z tego powodu jednocześnie podawane inhibitory lub induktory enzymu CYP3A4 mogą wpływać na metabolizm i eliminację lerkanidypiny.

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

W badaniu dotyczącym interakcji z zastosowaniem ketokonazolu jako silnego inhibitora CYP3A4 wykazano znaczne zwiększenie stężenia lerkanidypiny w osoczu (15-krotne zwiększenie AUC i 8-krotne zwiększenie C_{max} eutomeru S-lerkanidypiny).

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

Po jednoczesnym zastosowaniu stwierdzono zwiększenie stężenia zarówno lerkanidypiny jak i cyklosporyny. Badanie z udziałem młodych zdrowych ochotników wykazało, że podanie cyklosporyny 3 godziny po podaniu lerkanidypiny nie powodowało zmiany stężenia lerkanidypiny w osoczu, natomiast AUC cyklosporyny zwiększyło się o 27%. Jednakże jednoczesne podanie lerkanidypiny z cyklosporyną spowodowało 3-krotne zwiększenie stężenia lerkanidypiny w osoczu oraz zwiększenie AUC cyklosporyny o 21%.

Nie należy stosować lerkanidypiny z sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.3).

Lerkanidypina jest wrażliwa na hamowanie metabolizmu przez sok grejpfrutowy, czego skutkiem jest zwiększenie jej dostępności układowej oraz nasilone działanie hipotensyjne.

Po doustnym podaniu ochotnikom w podeszłym wieku lerkanidypiny w dawce 20 mg jednocześnie z midazolamem absorpcja lerkanidypiny uległa zwiększeniu (o około 40%), a prędkość absorpcji uległa zmniejszeniu (t_{max} zwiększył się z 1,75 do 3 godzin). Stężenie midazolamu nie uległo zmianie.

Należy zachować ostrożność w razie podawania lerkanidypiny razem z innymi substratami CYP3A4, takimi jak terfenadyna, astemizol oraz leki przeciwaritmiczne klasy III, takie jak amiodaron czy chinidyna.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania lerkanidypiny z induktorami CYP3A4, takimi jak leki przeciwpadaczkowe (np. fenytoina, karbamazepina) i ryfampicyna, ponieważ działanie przeciwnadciśnieniowe może zostać osłabione i z tego powodu należy częściej niż zwykle monitorować ciśnienie tętnicze.

Jednoczesne stosowanie lerkanidypiny z metoprololem, β -adrenolitykiem wydalany głównie przez wątrobę, biodostępność metoprololu nie uległa zmianie, podczas gdy biodostępność lerkanidypiny została zmniejszona o 50%. Działanie to może być spowodowane zmniejszeniem przepływu krwi przez wątrobę poprzez leki beta-adrenolityczne i z tego powodu może wystąpić także w razie stosowania innych produktów leczniczych z tej grupy. W związku z tym można bezpiecznie stosować lerkanidypinę razem z lekami beta-adrenolitycznymi, jednakże może stać się konieczne dostosowanie dawki.

W badaniu dotyczącym interakcji z zastosowaniem fluoksetyny (inhibitora enzymów CYP2D6 i CYP3A4), przeprowadzonym z udziałem ochotników w wieku 65 ± 7 lat (średnia $\pm$ odchylenie standardowe), wykazano brak klinicznie istotnej zmiany farmakokinetyki lerkanidypiny.

Jednoczesne podawanie cymetydyny w dawce 800 mg na dobę nie powoduje istotnych zmian stężenia lerkanidypiny w osoczu, jednak należy zachować ostrożność stosując większe dawki, ponieważ może ulec zwiększeniu biodostępność oraz działanie hipotensyjne lerkanidypiny.

Jednoczesne podawanie lerkanidypiny w dawce 20 mg pacjentom długotrwale leczonym β -metylodigoksyną nie powoduje interakcji farmakokinetycznych. U zdrowych ochotników leczonych digoksyną po przyjęciu dawki 20 mg lerkanidypiny na czczo wykazano średnie zwiększenie C_{max} digoksyny o 33%, podczas gdy AUC i klirens nerkowy nie uległy istotnej zmianie. Pacjentów jednocześnie leczonych digoksyną należy ściśle monitorować klinicznie z powodu możliwości wystąpienia toksycznego działania digoksyny.

Podczas wielokrotnego jednoczesnego stosowania 20 mg lerkanidypiny i 40 mg simwastatyny, AUC lerkanidypiny nie uległo istotnej zmianie, podczas gdy AUC simwastatyny zwiększyło się o 56%, a AUC jej czynnego metabolitu β -hydroksykwasu o 28%. Jest mało prawdopodobne, aby takie zmiany miały znaczenie kliniczne. Nie przewiduje się wystąpienia interakcji, jeżeli lerkanidypinę stosuje się rano a simwastatynę wieczorem, zgodnie ze wskazaniem dla tego produktu leczniczego.

Jednoczesne podawanie 20 mg lerkanidypiny na czczo zdrowym ochotnikom nie zaburza farmakokinetyki warfaryny.

Lerkanidypinę stosowano bezpiecznie z lekami moczopędnymi i inhibitorami ACE.

Należy unikać spożywania alkoholu, ponieważ może on nasilić działanie przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych rozszerzających naczynia krwionośne (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Dane dotyczące lerkanidypiny nie ujawniają działania teratogennego u szczurów i u królików; nie doszło też do zaburzeń czynności rozrodczych u szczurów. Jednakże, ponieważ brak doświadczenia klinicznego odnośnie stosowania lerkanidypiny podczas ciąży i laktacji oraz ponieważ stwierdzono u zwierząt działanie teratogenne innych pochodnych dihydropirydyny, nie wolno stosować lerkanidypiny podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, jeżeli nie stosują skutecznej antykoncepcji. Ze względu na wysoką litofilność lerkanidypiny należy liczyć się z jej przenikaniem do mleka. Dlatego nie wolno podawać lerkanidypiny podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Doświadczenie kliniczne ze stosowaniem lerkanidypiny wskazuje, że istnieje niewielkie prawdopodobieństwo wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Należy jednak zachować ostrożność ponieważ mogą wystąpić zawroty głowy, osłabienie, zmęczenie i, w rzadkich przypadkach, senność.

4.8 Działania niepożądane

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

Poniższa tabela przedstawia częstość występowania działań niepożądanych, dla których istnieje przynajmniej możliwość związku przyczynowego, pogrupowanych według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i uporządkowanych według częstości występowania (niezbyt często, rzadko). W celu klasyfikacji występowania działań niepożądanych użyto następującej terminologii:

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 ($< 1/10\,000$)

Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Jak wykazano w tabeli, najczęściej występujące działania niepożądane zgłoszone w kontrolowanych badaniach klinicznych to ból głowy, zawroty głowy, obrzęk obwodowy, tachykardia, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy), z których każde występowało u mniej niż 1% pacjentów.

Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne	Rzadko	Senność
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy; zawroty głowy
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Tachykardia; kołatanie serca
	Rzadko	Dusznicza bolesna
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy)
	Bardzo rzadko	Omdlenie
Zaburzenia żołądka i jelit	Rzadko	Nudności; niestrawność;

		biegunka; ból brzucha; wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	Ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	Wielomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Obrzęk obwodowy
	Rzadko	Oslabienie; zmęczenie

Po wprowadzeniu do obrotu zgłoszono, w postaci spontanicznych raportów, występowanie bardzo rzadko następujących działań niepożądanych: przerost drzazseł, odwracalne zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych w surowicy, niedociśnienie, częstomocz i ból w klatce piersiowej.

W rzadkich przypadkach lerkanidypina może wywołać ból w okolicy przedsercowej lub dusznicę bolesną. W bardzo rzadkich przypadkach u pacjentów z istniejącą wcześniej dusznicą bolesną może dojść do zwiększenia częstości, wydłużenia czasu trwania lub nasilenia napadów dławicowych. Mogą wystąpić pojedyncze przypadki zawału mięśnia sercowego.

Nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu lerkanidypiny na stężenie glukozy we krwi lub stężenie lipidów w surowicy.

4.9 Przedawkowanie

Po wprowadzeniu do obrotu zgłoszono trzy przypadki przedawkowania (150 mg, 280 mg i 800 mg lerkanidypiny zażyte w ramach próby samobójczej). U pierwszego pacjenta wystąpiła senność i zastosowano u niego płukanie żołądka. U drugiego pacjenta nastąpił wstrząs kardiogeny z ciężkim niedokrwieniem mięśnia sercowego i łagodną niewydolnością nerek. Leczono go dużymi dawkami katecholamin, furosemidem, glikozydami naparstnicy i pozajelitowo podawano środki zwiększające objętość osocza. U trzeciego pacjenta wystąpiły wymioty i niedociśnienie, był on leczony węglem aktywowanym, środkiem przeczyszczającym oraz podaniem dopaminy we wlewie. Wszyscy pacjenci powrócili do zdrowia, bez trwałych następstw.

Przedawkowanie może wywołać nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych ze znacznym niedociśnieniem oraz tachykardią odruchową. W razie ciężkiego podciśnienia, bradykardii i utraty przytomności pomocne mogą się okazać środki wspomagające układ sercowo-naczyniowy, w tym podanie dożylnie atropiny przeciw bradykardii.

Biorąc pod uwagę przedłużone działanie farmakologiczne lerkanidypiny niezbędne jest przynajmniej 24-godzinne monitorowanie układu sercowo-naczyniowego pacjentów, którzy przyjęli nadmierną dawkę leku. Brak informacji na temat korzyści ze stosowania dializoterapii. Ponieważ substancja czynna jest w wysoce lipofilna, najprawdopodobniej na podstawie jej stężenia w osoczu nie da się wywnioskować czasu trwania ryzyka i dializa może okazać się nieskuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Wybiórczy antagoniści wapnia o dominującym działaniu naczyniowym
Kod ATC: C08CA13

Lerkanidypina jest antagonistą wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny i hamuje przezłonowy napływ wapnia do komórek mięśnia sercowego i mięśni gładkich. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego tej substancji polega na bezpośrednim działaniu rozkurczającym gładką tkankę mięśniową naczyń, co przyczynia się do zmniejszenia całkowitego oporu obwodowego. Mimo krótkiego farmakokinetycznego okresu półtrwania w osoczu lerkanidypina wyróżnia się przedłużonym działaniem przeciwnadciśnieniowym ze względu na wysoki współczynnik podziału wobec błony komórkowej i jest pozbawiona ujemnego działania inotropowego ze względu na wysoką selektywność wobec naczyń.

Ponieważ lerkanidypina wywołuje z początku stopniowe rozszerzenie naczyń, u pacjentów z nadciśnieniem tylko w rzadkich przypadkach zaobserwowano ostre podciśnienie z częstoskurczem odruchowym.

Za działanie przeciwnadciśnieniowe lerkanidypiny, która ma postać racematu, odpowiedzialny jest głównie jej (S)-enancjomer.

Poza badaniami klinicznymi przeprowadzonymi w celu potwierdzenia wskazań terapeutycznych wykazano, w ramach innego niewielkiego niekontrolowanego ale randomizowanego badania z udziałem pacjentów z ciężkim nadciśnieniem (średnia $\pm$ SD rozkurczowego ciśnienia krwi wynoszące $114,5 \pm 3,7$ mmHg), normalizację ciśnienia krwi u 40% z 25 pacjentów stosujących 20 mg lerkanidypiny raz na dobę i u 56% z 25 pacjentów stosujących 10 mg lerkanidypiny dwa razy na dobę. W ramach randomizowanego, kontrolowanego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo u pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym lerkanidypina okazała się skuteczna w obniżeniu skurczowego ciśnienia krwi ze średnich wartości początkowych wynoszących $172,6 \pm 5,6$ mmHg na $140,2 \pm 8,7$ mmHg.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym w dawce 10-20 mg lerkanidypina ulega całkowitemu wchłonięciu, po czym w ciągu około 1,5-3 godzin maksymalne stężenie w osoczu sięga odpowiednio $3,30 \text{ ng/ml} \pm 2,09$ (SD) oraz $7,66 \text{ ng/ml} \pm 5,90$ (SD).

Oba enancjomery lerkanidypiny wykazują podobny profil stężenia w osoczu: czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosi tyle samo, maksymalne stężenie w osoczu oraz AUC są u (S)-enancjomeru średnio 1,2-krotnie większe, a czas półtrwania eliminacji obu enancjomerów jest praktycznie taki sam. Nie zaobserwowano przemiany wzajemnej enancjomerów w warunkach *in vivo*.

Ze względu na wysoki stopień metabolizmu pierwszego przejścia absolutna biodostępność doustnie podanej lerkanidypiny pacjentom po posiłku wynosi około 10%, przy czym ulega ona zmniejszeniu do 1/3 po podaniu zdrowym ochotnikom na czczo.

Biodostępność podanej doustnie lerkanidypiny wzrasta 4-krotnie w razie przyjęcia leku w ciągu 2 godzin po posiłku o dużej zawartości tłuszczu. Z tego względu należy przyjmować lerkanidypinę przed posiłkami.

Dystrybucja

Dystrybucja z osocza do tkanek i narządów odbywa się szybko i w dużej ilości.

Stopień wiązania się lerkanidypiny z białkami osocza przekracza 98%. Frakcja niezwiązana substancji czynnej może ulec zwiększeniu w razie ciężkich zaburzeń czynności nerek lub wątroby, ponieważ wtedy zawartość białek w osoczu jest zmniejszona.

Biotransformacja

Lerkanidypina jest w wysokim stopniu metabolizowana przez CYP3A4; wyjściowa substancja czynna nie występuje ani w moczu ani w kale. Ulega ona głównie przetworzeniu na nieaktywne metabolity, a około 50% dawki jest wydalane z moczem.

W doświadczeniach *in vitro* z użyciem mikrosomów ludzkiej wątroby stwierdzono, że lerkanidypina wykazuje pewien stopień hamowania CYP3A4 i CYP2D6 w stężeniu, odpowiednio, 160 i 40 razy większym niż maksymalne stężenie w osoczu po dawce 20 mg.

Ponadto stwierdzono w ramach badań dotyczących interakcji u człowieka, że lerkanidypina nie miała wpływu na stężenie midazolamu, typowego substratu CYP3A4, lub metoprololu, typowego substratu CYP2D6, w osoczu. Z tego względu w dawkach terapeutycznych nie jest prawdopodobne hamowanie przez lerkanidypinę biotransformacji substancji czynnych podlegających metabolizmowi przez CYP3A4 i CYP2D6.

Eliminacja

Eliminacja odbywa się głównie przez biotransformację.

Wyliczony średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 8-10 godzin, a aktywność terapeutyczna utrzymuje się przez 24 godziny ze względu na wysoki stopień związania z błoną lipidową. Nie zaobserwowano akumulacji po wielokrotnym podaniu.

Liniowość/nieliniowość

Podanie doustne lerkanidypiny prowadzi do stężeń lerkanidypiny w osoczu, które nie są wprost proporcjonalne do dawki (kinetyka nieliniowa). Po podaniu 10, 20 lub 40 mg zaobserwowane maksymalne stężenia w osoczu miały stosunek 1:3:8, a pola pod krzywą stężenia w osoczu w zależności od czasu miały stosunek 1:4:18, co wskazuje na postępujące nasycenie metabolizmu pierwszego przejścia. Z tego wynika, że dostępność rośnie ze zwiększeniem dawki.

Charakterystyka pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z lekkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek lub lekkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby zachowanie farmakokinetyczne lerkanidypiny okazało się podobne do obserwowanego w ogólnej populacji pacjentów; pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub pacjenci leczeni dializą wykazują (o około 70%) większe stężenia substancji czynnej. U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby prawdopodobna jest zwiększona biodostępność układowa lerkanidypiny, ponieważ substancja czynna zwykle w wysokim stopniu podlega metabolizmowi w wątrobie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania farmakologiczne na zwierzętach dotyczące bezpieczeństwa przy użyciu dawek przeciwnadciśnieniowych wykazały brak wpływu na autonomiczny układ nerwowy, ośrodkowy układ nerwowy oraz na czynność przewodu pokarmowego.

Istotne działania zaobserwowane w ramach długookresowych badań na szczurach i psach były bezpośrednio lub pośrednio związane ze znanymi działaniami dużych dawek antagonistów wapnia, co głównie odzwierciedla nadmierną aktywność farmakodynamiczną.

Nie wykazano genotoksyczności ani ryzyka działania rakotwórczego lerkanidypiny.

Podawanie lerkanidypiny szczurom nie wpłynęło niekorzystnie na płodność i ogólną zdolność rozrodczą.

Nie wykazano działania teratogennego u szczurów ani królików, jakkolwiek u szczurów wysokie dawki lerkanidypiny doprowadziły do poronienia przed i po implantacji zarodka oraz do opóźnienia rozwoju płodu.

Chlorowodorek lerkanidypiny podawany w dużej dawce (12 mg/kg/dobę) podczas porodu prowadził do dystocji.

Nie zbadano dystrybucji lerkanidypiny i/lub jej metabolitów u ciężarnych zwierząt ani wydzielania tych substancji do mleka.

Metabolity nie podlegały oddzielnej ocenie w ramach badań toksyczności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

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)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aluminium lub blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 28, 50, 98, 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Torrent Pharma GmbH
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO