

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Karnidin, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę powlekana zawiera 10 mg lerkanidypiny chlorowodoru, co odpowiada 9,4 mg lerkanidypiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Żółte, okrągłe, dwuwypukłe tabletkę powlekane z linią podziału z jednej strony i gładkie z drugiej strony.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Karnidin jest wskazany w leczeniu łagodnego do umiarkowanego nadciśnienia tętniczego samoistnego.

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 na leczenie. Dostosowywanie dawki powinno odbywać się stopniowo, ponieważ maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje po około 2 tygodniach.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę należy połknąć popijając wystarczającą ilością płynu (np. jedną szklanką wody).

U niektórych pacjentów ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania preparatu przeciwnadciśnieniowego w monoterapii. W takim przypadku korzystne może być dodanie lerkanidypiny do leczenia beta-adrenolitykiem (atenolol), lekiem moczopędnym (hydrochlorotiazyd) lub inhibitorem konwertazy angiotensyny (kaptopryl lub enalapryl).

Ponieważ krzywa zależności reakcji od dawki jest rosnąca z osiągnięciem plateau w zakresie dawek 20 - 30 mg, mało prawdopodobne jest, aby skuteczność zwiększała się podczas stosowania większych dawek; mogą natomiast nasilać się działania niepożądane.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku:

Chociaż dane farmakokinetyczne oraz doświadczenie kliniczne sugerują, że nie jest konieczne dostosowanie dawki dobowej, należy zachować szczególną ostrożność podczas rozpoczynania leczenia u osób w podeszłym wieku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży:

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

Stosowanie u osób z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby:

Należy zachować szczególną ostrożność podczas rozpoczynania leczenia u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Chociaż zazwyczaj zalecana dawka może być tolerowana przez pacjentów z tych grup, należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki do 20 mg na dobę. Działanie przeciwnadciśnieniowe może być nasilone u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy rozważyć dostosowanie dawki.

Nie zaleca się stosowania lerkanidypiny u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby lub ciężką niewydolnością nerek (GFR < 30 ml/min).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, lerkanidypinę, na inne pochodne dihydropirydyny lub na którykolwiek z pozostałych składników produktu leczniczego.
- Ciąża i laktacja (patrz punkt 4.6)
- Kobiety w wieku rozrodczym, jeśli nie stosują skutecznej metody antykoncepcji.
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca.
- Nie leczona zastoinowa niewydolność serca.
- Niestabilna dusznica bolesna.
- Ciężka niewydolność nerek lub wątroby.
- Pierwszy miesiąc po zawale mięśnia sercowego.
- Jednoczesne podawanie z:
 - silnymi inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5),
 - cyklosporyną (patrz punkt 4.5),
 - sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania lerkanidypiny u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego (bez rozrusznika). Chociaż kontrolowane badania hemodynamiczne nie wykazały wpływu na czynność komór serca, należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory. Sugerowano, że niektóre krótko działające pochodne dihydropirydyny mogą zwiększać ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Chociaż lerkanidypina należy do preparatów długo działających, należy zachować ostrożność u pacjentów z tej grupy.

Lerkanidypina w rzadkich przypadkach może powodować ból w okolicy przedsercowej lub napad dusznicy bolesnej. W bardzo rzadkich przypadkach u pacjentów z istniejącą wcześniej dusznicą bolesną może wystąpić zwiększenie częstości, wydłużenie czasu trwania lub nasilenie ciężkości napadów. Obserwowano pojedyncze przypadki zawałów mięśnia sercowego (patrz punkt 4.8).

Stosowanie u osób z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby:

Należy zachować szczególną ostrożność podczas rozpoczynania leczenia u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Chociaż zazwyczaj zalecana dawka może być tolerowana przez pacjentów z tych grup, należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki do 20 mg na dobę. Działanie przeciwnadciśnieniowe może być nasilone u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy rozważyć dostosowanie dawki.

Nie zaleca się stosowania lerkanidypiny u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby lub ciężką niewydolnością nerek (GFR < 30 ml/min) (patrz punkt 4.2).

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

Preparaty indukujące CYP3A4, takie jak leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina, karbamazepina) oraz ryfampicyna mogą zmniejszać stężenie lerkanidypiny w osoczu, dlatego skuteczność lerkanidypiny może być mniejsza niż oczekiwana (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wiadomo, że lerkanidypina jest metabolizowana przez enzym CYP3A4, dlatego jednoczesne podawanie leków hamujących i indukujących CYP3A4 może wpływać na metabolizm i wydalanie lerkanidypiny.

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

Badanie interakcji z silnym inhibitorem CYP3A4, ketokonazolem, wykazało znaczne zwiększenie stężenia lerkanidypiny w osoczu (15-krotne zwiększenie AUC i 8-krotne zwiększenie $C_{\max}$ eutomeru S-lerkanidypiny).

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

Po jednoczesnym podaniu lerkanidypiny i cyklosporyny obserwowano zwiększenie stężenia obu tych substancji w osoczu. W badaniu z udziałem młodych, zdrowych ochotników wykazano, że w przypadku podania cyklosporyny 3 godziny po przyjęciu lerkanidypiny stężenie lerkanidypiny w osoczu nie uległo zmianie, natomiast AUC cyklosporyny zwiększyło się o 27%. Jednakże, jednoczesne podanie lerkanidypiny z cyklosporyną powoduje 3-krotne zwiększenie stężenia lerkanidypiny w osoczu oraz 21% zwiększenie AUC cyklosporyny.

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

Metabolizm lerkanidypiny jest wrażliwy na hamowanie przez sok grejpfrutowy, wskutek czego zwiększa się dostępność układowa lerkanidypiny i nasila działanie hipotensyjne.

Podczas jednoczesnego doustnego podania dawki 20 mg z midazolamem ochotnikom w podeszłym wieku, wchłanianie lerkanidypiny zwiększało się (o około 40%), zaś tempo wchłaniania zmniejszało się ($t_{\max}$ ulegało wydłużeniu z 1,75 do 3 godzin). Stężenie midazolamu nie ulegało zmianie.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania lerkanidypiny z innymi substratami CYP3A4, takimi jak terfenadyna, astemizol oraz produktami leczniczymi przeciwartymicznymi klasy III, takimi jak amiodaron, chinidyna.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania lerkanidypiny z lekami indukującymi CYP3A4, takimi jak leki przeciwdrgawkowe (fenytoina, karbamazepina) i ryfampicyna, ponieważ działanie przeciwnadciśnieniowe może ulec osłabieniu, co wymaga częstszego niż zwykle monitorowania ciśnienia tętniczego.

Podczas jednoczesnego podawania lerkanidypiny z metoprololem, β -adrenolitykiem wydalany głównie przez wątrobę, biodostępność metoprololu nie uległa zmianie, natomiast lerkanidypiny była mniejsza o 50%. Może to być spowodowane zmniejszeniem przepływu krwi przez wątrobę pod wpływem β -adrenolityków i dlatego może wystąpić także podczas stosowania innych produktów leczniczych z tej grupy. W konsekwencji, lerkanidypinę można bezpiecznie podawać z lekami o działaniu β -adrenolitycznym, ale konieczne może być dostosowanie dawki.

Badanie interakcji z fluoksetyną (inhibitorem CYP2D6 i CYP3A4), przeprowadzone z udziałem ochotników w wieku 65 ± 7 lat (średnia $\pm$ odchylenie standardowe), nie wykazało klinicznie istotnych modyfikacji farmakokinetyki lerkanidypiny.

Jednoczesne podawanie cymetydyny w dawce 800 mg na dobę nie powodowało znaczących zmian stężenia lerkanidypiny w osoczu, ale podczas stosowaniu większych dawek wymagana jest ostrożność, ponieważ biodostępność i działanie hipotensyjne lerkanidypiny mogą ulec zwiększeniu.

Jednoczesne podanie lerkanidypiny pacjentom przewlekle leczonym β -metylodigoksyną nie spowodowało interakcji farmakokinetycznej. Po podaniu 20 mg lerkanidypiny na czczo zdrowym ochotnikom leczonym digoksyną stwierdzono średnie zwiększenie $C_{\max}$ digoksyny o 33%, podczas gdy AUC oraz klirens nerkowy nie zmieniły się w znaczący sposób. Pacjentów leczonych

jednocześnie digoksyną należy starannie monitorować, aby nie przeoczyć objawów toksyczności digoksyny.

Podczas wielokrotnego, jednoczesnego podawania 20 mg lerkanidypiny z 40 mg symwastatyny, AUC lerkanidypiny nie uległo znaczącej modyfikacji, natomiast AUC symwastatyny zwiększyło się o 56%, a jej czynnego metabolitu β -hydroksykwasu o 28%. Jest mało prawdopodobne, aby te zmiany miały znaczenie kliniczne. Wystąpienie interakcji jest mało prawdopodobne, jeśli lerkanidypina jest podawana rano, a symwastatyna wieczorem, co jest zgodne ze wskazaniami dla tych produktów leczniczych.

Jednoczesne podanie 20 mg lerkanidypiny zdrowym ochotnikom na czczo nie zmieniało farmakokinetyki warfaryny.

Lerkanidypinę podawano bezpiecznie z lekami moczopędnymi oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny.

Należy unikać spożywania alkoholu, gdyż może on nasilać działanie rozszerzające naczynia krwionośne produktów leczniczych przeciwnadciśnieniowych (patrz punkt 4.4).

4.6 Ciąża i laktacja

Dane dotyczące lerkanidypiny nie wykazują działania teratogennego u szczurów i królików; czynności rozrodcze u szczurów również nie były zaburzone. Jednak, ponieważ brak doświadczenia klinicznego, dotyczącego podawania lerkanidypiny w ciąży oraz podczas karmienia piersią, natomiast stwierdzono działanie teratogenne innych pochodnych dihydropirydyny u zwierząt, nie należy podawać lerkanidypiny podczas ciąży oraz kobietom w wieku rozrodczym, jeśli nie stosują skutecznej metody antykoncepcji. Ponieważ lerkanidypina wykazuje dużą lipofilność, przewiduje się, że będzie przenikać do mleka. Dlatego nie należy podawać jej karmiącym matkom.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Doświadczenie kliniczne, związane z lerkanidypiną, wskazuje na małe prawdopodobieństwo wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Jednakże należy zachować ostrożność, ponieważ mogą wystąpić zawroty głowy, osłabienie, zmęczenie i rzadko senność.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występują u około 1,8% pacjentów.

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane, które są w stopniu co najmniej prawdopodobnym związane ze stosowaniem lerkanidypiny; są one pogrupowane według klasyfikacji układowo-narządowej MedDRA i przedstawione zgodnie z częstością występowania (niezbyt często, rzadko).

Częstość występowania działań niepożądanych została określona następująco:

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 $< 1/1000$)

Bardzo rzadko: ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych)

Jak pokazano w tabeli, najczęstszymi działaniami niepożądanymi, zgłaszanymi w kontrolowanych badaniach klinicznych, są bóle i zawroty głowy, obrzęki obwodowe, tachykardia, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie skóry; każde z działań niepożądanych występuje u mniej niż 1% pacjentów.

Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne	Rzadko	Senność

Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Bóle głowy, zawroty głowy
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Tachykardia, kołatanie serca
	Rzadko	Dusznicza bolesna
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Nagłe zaczerwienienie skóry
	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	Bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	Wielomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Obrzęki obwodowe
	Rzadko	Oslabienie, zmęczenie

Z doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz spontanicznych zgłoszeń wynika, że następujące działania niepożądane występowały bardzo rzadko: przerost dziąseł, odwracalne zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych, niedociśnienie, częste oddawanie moczu oraz ból w klatce piersiowej.

Lerkanidypina w rzadkich przypadkach może powodować ból w okolicy przedsercowej lub napad duszniczy bolesnej. W bardzo rzadkich przypadkach u pacjentów z istniejącą wcześniej dusznicą bolesną może wystąpić zwiększenie częstości, wydłużenie czasu trwania lub nasilenie ciężkości napadów. Obserwowano pojedyncze przypadki zawałów mięśnia sercowego.

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

4.9 Przedawkowanie

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, zgłoszono trzy przypadki przedawkowania (odpowiednio 150 mg, 280 mg i 800 mg lerkanidypiny, przyjęte w celach samobójczych). U pierwszego z pacjentów wystąpiła senność, w leczeniu zastosowano płukanie żołądka. U drugiego pacjenta wystąpił wstrząs kardiogeny z ciężkim niedokrwieniem mięśnia sercowego i łagodną niewydolnością nerek, w leczeniu zastosowano duże dawki katecholamin, furosemid, naparstnicę oraz dożylnie zwiększano objętość osocza. U trzeciego pacjenta wystąpiły wymioty i niedociśnienie tętnicze, w leczeniu zastosowano węgiel aktywowany, środki przeczyszczające oraz dopaminę we wlewie. We wszystkich trzech przypadkach uzyskano wyleczenie bez następstw.

Można się spodziewać, że przedawkowanie spowoduje nadmierne rozszerzenie obwodowych naczyń krwionośnych ze znacznym niedociśnieniem i odruchową tachykardią. W przypadku ciężkiego niedociśnienia, bradykardii oraz utraty przytomności, pomocne jest zastosowanie leków wspomagających krążenie oraz dożylne podanie atropiny w celu opanowania bradykardii.

Ze względu na przedłużone działanie farmakologiczne lerkanidypiny, konieczne jest monitorowanie układu sercowo-naczyniowego pacjenta, który przedawkował lek, przez co najmniej 24 godziny. Nie ma informacji o znaczeniu dializy. Ponieważ substancja czynna jest wysoce lipofilna, stężenie w osoczu nie odzwierciedla rzeczywistej ilości produktu w organizmie i dializa może być 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 dihydropirydyny; hamuje przezłonowy transport wapnia do mięśni gładkich oraz mięśnia serca. Mechanizm jej działania hipotensyjnego polega na

bezpośrednim rozluźnieniu mięśni gładkich naczyń, przez co zmniejsza się całkowity opór obwodowy. Pomimo krótkiego farmakokinetycznego okresu półtrwania, lerkanidypina jest obdarzona przedłużoną aktywnością hipotensyjną dzięki wysokiemu współczynnikowi podziału błonowego i jest pozbawiona ujemnych efektów inotropowych dzięki wysokiej selektywności naczyniowej. Ponieważ wazodilatacja (rozszerzenie naczyń) pod wpływem lerkanidypiny odbywa się stopniowo, u pacjentów z nadciśnieniem rzadko obserwowano ostry spadek ciśnienia z odruchową tachykardią. Za aktywność hipotensyjną lerkanidypiny, która jest racematem, odpowiada głównie jej enancjomer (S).

Oprócz badań klinicznych przeprowadzonych w celu wsparcia wskazań terapeutycznych lerkanidypiny, dalsze niewielkie, niekontrolowane, ale randomizowane badanie pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym (średnie ciśnienie rozkurczowe $\pm$ odchylenie standardowe wynosiło $114,5 \pm 3,7$ mmHg) wykazało, że ciśnienie krwi ulegało normalizacji u 40% z 25 pacjentów przyjmujących lerkanidypinę w dawce 20 mg raz dziennie oraz u 56% z 25 pacjentów, przyjmujących lek w dawce 10 mg dwa razy dziennie. W podwójnie ślepych, randomizowanym, kontrolowanym wobec placebo badaniu u pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, lerkanidypina skutecznie obniżała skurczowe ciśnienie krwi od średniej początkowej wartości wynoszącej $172,6 \pm 5,6$ mmHg do $140,2 \pm 8,7$ mmHg.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu dawki 10-20 mg lerkanidypina wchłania się całkowicie, a szczytowe stężenie w osoczu wynosi $3,30$ ng/ml $\pm$ $2,09$ odchylenie standardowe oraz $7,66$ ng/ml $\pm$ $5,90$ odchylenie standardowe, odpowiednio, po około 1,5 -3 godzinach po podaniu.

Dwa enancjomery lerkanidypiny wykazują podobny profil w osoczu: czas do osiągnięcia szczytowego stężenia w osoczu jest taki sam, szczytowe stężenie w osoczu oraz AUC są przeciętnie, 1,2 razy większe dla enancjomeru (S), zaś okresy połowicznej eliminacji dwóch enancjomerów są w gruncie rzeczy takie same. Nie obserwuje się wzajemnej konwersji enancjomerów „*in vivo*”.

Z powodu intensywnego metabolizmu pierwszego przejścia, biodostępność lerkanidypiny podanej doustnie pacjentom po spożyciu 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 lek jest podawany przed upływem 2 godzin po spożyciu wysokotłuszczowego posiłku. 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 przekracza 98%. Ponieważ u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub wątroby stężenie białek osocza jest zmniejszone, wolna frakcja substancji czynnej może się zwiększać.

Metabolizm

Lerkanidypina jest intensywnie metabolizowana przez CYP3A4; nie stwierdza się macierzystej substancji czynnej w moczu oraz kale. Lek jest w większości inaktywowany do nieaktywnych metabolitów, a około 50 % podanej dawki jest wydalone z moczem.

Badanie „*in vitro*” na ludzkich mikrosomach wątrobowych wykazały, że lerkanidypina do pewnego stopnia hamuje CYP3A4 i CYP2D6, odpowiednio w stężeniu 160- i 40-krotnie wyższym niż szczytowe stężenie osiągnięte w osoczu po podaniu dawki 20 mg.

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

Wydalanie

Wydalanie odbywa się zasadniczo przez biotransformację.

Średni połowiczny czas końcowej eliminacji wyliczono na 8-10 godzin, zaś aktywność terapeutyczna utrzymuje się przez 24 godziny wskutek silnego wiązania leku z błonami lipidowymi. Przy powtarzanym podawaniu nie obserwowano kumulacji leku.

Liniowość/ nieliniowość

Po doustnym podaniu lerkanidypiny stężenie leku w osoczu nie jest bezpośrednio proporcjonalne do dawki (kinetyka nieliniowa). Po podaniu 10, 20 lub 40 mg obserwowano maksymalne stężenia w osoczu w stosunku 1:3:8, zaś pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu w stosunku 1:4:18, co sugeruje postępujące wysycenie metabolizmu pierwszego przejścia. Zgodnie z tym dostępność zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki.

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego wykazano, że farmakokinetyka lerkanidypiny jest podobna do obserwowanej w ogólnej populacji pacjentów: u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów dializowanych stwierdzono większe (o około 70%) stężenie substancji czynnej. U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby, układowa biodostępność lerkanidypiny jest prawdopodobnie zwiększona, ponieważ w prawidłowych warunkach substancja czynna jest intensywnie metabolizowana w wątrobie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Farmakologiczne badania bezpieczeństwa u zwierząt wykazały brak wpływu leku w dawkach stosowanych w nadciśnieniu na autonomiczny układ nerwowy, ośrodkowy układ nerwowy oraz układ pokarmowy.

Istotne efekty, obserwowane w długoterminowych badaniach u szczurów i psów, przypominały w sposób bezpośredni znane efekty wysokich dawek leków z grupy antagonistów wapnia, odzwierciedlając głównie nasiloną aktywność farmakodynamiczną.

Lerkanidypina nie wykazywała działania genotoksycznego oraz kancerogennego.

Leczenie lerkanidypiną nie wpływało na płodność oraz czynności rozrodcze u szczurów.

Nie było danych wskazujących na efekt teratogeny u szczurów i królików; jednakże u szczurów lerkanidypina w wysokich dawkach indukowała przed i poimplantacyjne poronienia oraz opóźnienie rozwoju płodu.

Chlorowodorek lerkanidypiny, podawany w dużych dawkach (12 mg/kg/dobę) w trakcie porodu powodował dystocję.

Nie badano dystrybucji lerkanidypiny i (lub) jej metabolitów u ciężarnych zwierząt oraz przenikania do mleka matki.

W badaniach toksyczności nie oceniano osobno metabolitów leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Skrobia kukurydziana

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Krzemionka koloidalna bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna (PH 113)
Poloksamer 188
Sodu stearylofumarany
Makrogol 6000

Otoczka:

Hypromeloza 6cps
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 przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium lub PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowania: 7, 14, 28, 35, 42, 50, 56, 98, 100, 280 tabletek powlekanych.
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku 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

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

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

Pozwolenie nr: 17100

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

10.08.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.10.2012