

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lecalpin, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza: 30 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Żółte, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane o średnicy 6,5 mm, z linią podziału po jednej stronie i oznaczeniem „L” po drugiej stronie.

Linia podziału tylko umożliwia przełamanie w celu ułatwienia połknięcia, nie dzieli na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Lecalpin jest wskazany w leczeniu łagodnego do umiarkowanego nadciśnienia tętniczego samoistnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Droga podania: podanie doustne.

Zalecana dawka wynosi 10 mg 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 zanim wystąpi maksymalne działanie przeciwnadciśniowe może minąć około 2 tygodni.

W niektórych przypadkach, jeśli podczas stosowania jednego preparatu przeciwnadciśnieniowego ciśnienie nie jest wystarczająco kontrolowane, można uzyskać korzyść dodając lerkanidypinę do leczenia beta-adrenolitykami, lekami moczopędnymi (hydrochlorotiazyd) lub inhibitorem konwertazy angiotensyny.

Ponieważ krzywa reakcji w zależności od dawki jest rosnąca osiągając 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.

Pacjenci w podeszłym wieku

Chociaż dane z badań farmakokinetycznych i klinicznych sugerują, że nie ma potrzeby dostosowania dawki dobowej, należy zachować specjalną ostrożność, kiedy rozpoczyna się leczenie u 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 specjalnej ostrożności podczas stosowania u pacjentów z łagodnymi do średnio nasilonych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Chociaż zwykle zalecany schemat dawkowania może być tolerowany przez te podgrupy pacjentów, to zwiększenie dawki do 20 mg musi przebiegać z ostrożnością. Działanie przeciwnadciśnieniowe może być zwiększone u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i należy w tym przypadku rozważyć dostosowanie dawki. Lerkanidypina nie jest zalecana do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).

Podawanie

Tabletki należy przyjmować z niewielką ilością wody, co najmniej 15 minut przed posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną (lerkanidypinę), którąkolwiek dihydropirydynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Zwężenie drogi odpływu lewej komory serca;
- Nieleczona zastoinowa niewydolność serca;
- Niestabilna dusznica bolesna;
- Pierwszy miesiąc po przebytym zawale serca;
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby;
- Jednoczesne stosowanie:
 - silnych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkt 4.5);
 - cyklosporyny (patrz punkt 4.5);
 - soku grejpfrutowego (patrz punkt 4.5).
- Okres ciąży lub karmienia piersią (patrz punkt 4.6);
- U kobiet w okresie rozrodczym jeśli nie jest stosowana skuteczna antykoncepcja.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zespół chorego węzła zatokowego

Specjalna ostrożność jest zalecana, podczas stosowania lerkanidypiny u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego (bez stymulatora serca). Chociaż hemodynamicznie kontrolowane badania nie wykazały zaburzeń czynności lewej komory serca, zaleca się ostrożność także u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory serca. Sugeruje 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.

Dusznica bolesna

Rzadko niektóre dihydropirydyny mogą prowadzić do bólu w okolicy przedsercowej lub dusznicy bolesnej. Bardzo rzadko pacjenci z uprzednio istniejącą dusznicą bolesną mogą odczuwać zwiększoną częstość, czas trwania i ciężkość tych ataków. W pojedynczych przypadkach może być obserwowany zawał mięśnia sercowego (patrz punkt 4.8).

Stosowanie w zaburzeniach czynności nerek lub wątroby

Zaleca się zachowanie specjalnej ostrożności podczas stosowania u pacjentów z łagodnymi do średnio nasilonych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Chociaż zwykle zalecany schemat dawkowania może być tolerowany przez te podgrupy pacjentów, to zwiększenie dawki do 20 mg musi przebiegać z ostrożnością. Działanie przeciwnadciśnieniowe może być zwiększone u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i należy w tym przypadku rozważyć dostosowanie dawki.

Lerkanidypina nie jest zalecana do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

Należy unikać spożywania alkoholu, ponieważ może on nasilać działanie leków przeciwnadciśnieniowych, polegające na rozszerzeniu naczyń krwionośnych (patrz punkt 4.5).

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).

Lek ten zawiera laktozę jednowodną i dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje metaboliczne

Wiadomo, że lerkanidypina jest metabolizowana przez enzym CYP3A4 i dlatego stosowane jednocześnie inhibitory i induktory CYP3A4 mogą wpływać na metabolizm i eliminację lerkanidypiny.

Inhibitory CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego stosowania lerkanidypiny z inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, ritonawir, erytromycyna, troleandromycyna).

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).

Po jednoczesnym podaniu lerkanidypiny i cyklosporyny obserwowano zwiększone stężenie obu leków w osoczu. Badania na młodych, zdrowych ochotnikach pokazały, że kiedy cyklosporyna była podawana po 3 godzinach od przyjęcia lerkanidypiny, stężenie lerkanidypiny w osoczu nie zmieniło się, podczas gdy AUC cyklosporyny zwiększyło się o 27%. Jednakże jednoczesne stosowanie lerkanidypiny z cyklosporyną powodowało 3-krotne zwiększenie stężenia lerkanidypiny w osoczu i 21% zwiększenie AUC cyklosporyny. Cyklosporyna i lerkanidypina nie powinny być stosowane jednocześnie.

Tak jak w przypadku innych dihydropirydyn, lerkanidypina jest wrażliwa na hamowanie metabolizmu przez sok grejpfrutowy co w konsekwencji powoduje zwiększenie ogólnoustrojowej biodostępności i zmniejszenie działania przeciwnadciśniewego. Lerkanidypina nie powinna być jednocześnie przyjmowana z sokiem grejpfrutowym.

Podczas jednoczesnego stosowania lerkanidypiny w dawce 20 mg z midazolamem, podawanym doustnie ochotnikom w podeszłym wieku, zwiększało się wchłanianie lerkanidypiny (o około 40%) i zmniejszał się stopień wchłaniania (t_{max} opóźnił się z 1,75 to 3 godzin). Stężenia midazolamu nie uległy zmiany.

Induktory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie lerkanidypiny z induktorami CYP3A4, takimi jak leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina, karbamazepina), ryfampicyną powinno być poddane szczególnej obserwacji, ponieważ działanie przeciwnadciśnieniowe może być zmniejszone i należy częściej niż zwykle monitorować ciśnienie tętnicze krwi.

Substraty CYP3A4

Jednoczesne podawanie 20 mg lerkanidypiny u pacjentów przewlekłe leczonych b-metylodigoksyną nie dowiodło interakcji farmakokinetycznych.

Zdrowi ochotnicy, którym podawano digoksynę i lerkanidypinę w dawce 20 mg wykazywali mocno zaznaczone zwiększenie C_{max} , przeciętnie o 33% w digoksynie, podczas gdy AUC i klirens nerkowy nie zmieniały się znacząco. Pacjentów leczonych jednocześnie digoksyną należy ściśle obserwować w warunkach klinicznych pod kątem objawów toksyczności digoksyny.

Jednoczesne stosowanie cymetydyny w dawce dobowej 800 mg nie powodowało istotnych zmian w stężeniach lerkanidypiny, ale przy większych dawkach wymagana jest ostrożność, ponieważ biodostępność i działanie obniżające ciśnienie lerkanidypiny może być zwiększone.

Badania nad interakcjami z fluoksetyną (inhibitor CYP2D6 i CYP3A4), przeprowadzone na ochotnikach w wieku 65 ± 7 lat, nie pokazały istotnych klinicznie zmian w farmakokinetyce lerkanidypiny.

Jednoczesne stosowanie 20 mg lerkanidypiny z warfaryną u zdrowych ochotników nie powodowało zaburzeń farmakokinetyki warfaryny.

Należy zachować ostrożność, kiedy lerkanidypina jest jednocześnie stosowana z innymi substratami CYP3A4, takimi jak terfenadyna, astemizol, lekami przeciwartmicznymi grupy III, tj. amiodaron, chinidyna.

Alkohol

Należy unikać spożywania alkoholu, ponieważ może on potęgować działanie wazodylatacyjne leków przeciwnadciśnieniowych.

Inne interakcje

Podczas jednoczesnego stosowania lerkanidypiny z metoprololem, β -blokerem eliminowanym głównie przez wątrobę, biodostępność metoprololu nie zmieniła się podczas gdy lerkanidypiny zmniejszyła się o 50%. Działanie to może być spowodowane zmniejszeniem przepływu krwi w wątrobie wywołanym przez β -blokery i dlatego też może wystąpić w przypadku innych leków z tej grupy. Dlatego też lerkanidypina może być bezpiecznie stosowana z beta-adrenolitykami, blokerami, ale dawkowanie leków może wymagać dostosowania.

Podczas wielokrotnego, jednoczesnego stosowania lerkanidypiny w dawce 20 mg z symwastatyną w dawce 40 mg, AUC lerkanidypiny nie zmieniało się istotnie, podczas gdy AUC symwastatyny zwiększało się o 56%, a jej aktywnego metabolitu β -hydroksykwasu o 28%. Nie jest prawdopodobne, żeby takie zmiany miały znaczenie kliniczne. Nie oczekuje się interakcji, podczas stosowania lerkanidypiny rano a symwastatynę wieczorem, tak jak jest to wskazane w przypadku obu leków.

Lerkanidypina może być bezpiecznie stosowana jednocześnie z lekami moczopędnymi i inhibitorami ACE.

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania lerkanidypiny u kobiet w ciąży. Dane niekliniczne nie dostarczają dowodów na działanie teratogenne u szczurów i królików oraz zaburzenie zdolności do reprodukcji u szczurów. Ponieważ inne związki dihydropirydyny wykazywały działanie teratogenne u zwierząt, lerkanidypiny nie należy stosować podczas ciąży lub podawać kobietom planującym ciążę chyba, że jest stosowana skuteczna antykoncepcja.

Karmienie piersią

Ponieważ lerkanidypina wykazuje wysoką lipofilność, należy spodziewać się przenikania leku do mleka matek karmiących. Dlatego też, nie należy podawać lerkanidypiny matkom karmiącym.

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

Lerkanidypina nie wpływa lub w nieznacznie wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Jednakże wskazana jest ostrożność ponieważ mogą wystąpić zawroty głowy, osłabienie, zmęczenie i rzadziej senność.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane obserwowano w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu:

Określenie częstości:

Bardzo często: $\geq 1/10$;

Często: $\geq 1/100$, $< 1/10$;

Niezbyt często: $\geq 1/1000$, $< 1/100$;

Rzadko: $\geq 1/10000$, $< 1/1000$;

Bardzo rzadko: $< 1/10000$, nieznana (nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów		Działania niepożądane
Badania diagnostyczne	Bardzo rzadko	odwracalne zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Tachykardia, palpacje, obrzęki obwodowe
	Rzadko	Dusznicza bolesna
	Bardzo rzadko	Ból w klatce piersiowej, zawał serca, hipotensja
		Niektóre dihydropirydyny mogły rzadko powodować bóle okolicy przedsercowej lub dusznicę bolesną. Bardzo rzadko pacjenci z uprzednio istniejącą dusznicą bolesną mogą odczuwać zwiększoną częstość, wydłużony czas trwania i zwiększoną ciężkość tych ataków.
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy, zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Rzadko	Nudności, niestrawność, biegunka, ból brzucha, wymioty
	Bardzo rzadko	Przerost dziąseł
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	Wielomocz
	Bardzo rzadko	Częste oddawanie moczu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	Rzadko	Bóle mięśni
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Zaczerwienienie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	Astenia, zmęczenie
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne	Rzadko	Senność

Lerkandypina nie wykazuje niekorzystnego wpływu na stężenie glukozy lub stężenie lipidów w surowicy krwi.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach po wprowadzeniu produktu do obrotu, odnotowano trzy przypadki przedawkowania (odpowiednio 150 mg, 280 mg i 800 mg lerkandypiny, połknięte w wyniku próby samobójczej)

Dawka	Objawy/symptomy	Postępowanie	Wynik
150 mg + nieokreślona ilość alkoholu	Senność	Płukanie żołądka Węgiel aktywny	Powrót do zdrowia
280 mg + 5.6 mg moksonidyny	Wstrząs kardiogeny Rozległy zawał serca Łagodna niewydolność nerek	Wysokie dawki katecholamin Furosemid Naparstnica Pozajelitowe ekspandery	Powrót do zdrowia
800 mg	Wymioty niedociśnienie	Węgiel aktywny Środek przeczyszczający Dopamina podawana dożylnie	Powrót do zdrowia

Przedawkowanie może powodować nadmierną wazodylatację naczyń obwodowych ze znaczną hipotensją i odruchowym przyspieszeniem częstości akcji serca. W przypadku ciężkiego niedociśnienia, bradykardii i utraty przytomności, należy podtrzymywać czynność serca i naczyń, z podaniem dożylnym atropiny przy bradykardii.

Biorąc pod uwagę przedłużone działanie farmakologiczne lerkandypiny istotne jest aby przez co najmniej 24 godziny monitorować stan serca i naczyń pacjenta, który przedawkował lek. Brak informacji na temat skuteczności dializy. Ponieważ lek jest wysoce lipofilny, jest bardzo prawdopodobne, że stężenia w osoczu nie są podstawą oceny dla czasu trwania ryzyka i dlatego dializa może okazać się nieskuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne blokery kanałów wapniowych o głównym działaniu naczyniowym
kod ATC: C 08 CA 13

Lerkandypina jest antagonistą wapnia z grupy dihydropirydynowej i hamuje transmembranowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego oraz komórek mięśni gładkich. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego polega na bezpośrednim działaniu rozkurczającym na komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych tym samym obniżając całkowity opór obwodowy. Lerkandypina ma przedłużone działanie przeciwnadciśnieniowe, pomimo jej krótkiego farmakokinetycznego czasu półtrwania w osoczu co jest spowodowane wysokim wskaźnikiem fragmentacji komórkowej i jest ona pozbawiona ujemnego działania inotropowego z powodu wysokiej selektywności naczyniowej.

Ponieważ wazodylatacja naczyń jest stopniowo indukowana przez lerkandypinę, ostra hipotensja z odruchowym częstoskurczem jest rzadziej obserwowana u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Tak jak w przypadku innych asymetrycznych 1,4-dihydropirydyn, działanie przeciwnadciśnieniowe lerkanidypiny jest głównie związane z jej S-enancjomerem.

W dodatku w badaniach klinicznych prowadzonych dla potwierdzenia wskazań terapeutycznych, dalsze, małe niekontrolowane, ale randomizowane badania u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym krwi (średnio $\pm$ SD rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi $114,5 \pm 3,7$ mmHg) potwierdziły, że ciśnienie tętnicze krwi 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 randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach lerkanidypiny przy zastosowaniu podwójnej ślepej próby u pacjentów z izolowanym skurczowym nadciśnieniem tętniczym, lerkanidypina była skuteczna w obniżaniu skurczowego nadciśnienia tętniczego ze średniej początkowej wartości $172,6 \pm 5,6$ mmHg do $140,2 \pm 8,7$ mmHg.

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 godzin po podaniu.

Dwa enancjomery lerkanidypiny wykazują podobny profil osoczowy: czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu jest taki sam, maksymalne stężenie w osoczu i AUC są przeciętnie 1,2 razy większe dla S-enancjomeru i czasy półtrwania w fazie eliminacji dwóch enancjomerów są istotnie podobne. Nie obserwowano interkonwersji enancjomerów w *in vivo*.

W związku ze zwiększonym metabolizmem pierwszego przejścia, całkowita biodostępność lerkanidypiny po podaniu doustnym u pacjentów po posiłku wynosi około 10%, aczkolwiek jest zmniejszona do 1/3 po podaniu zdrowym ochotnikom w warunkach przyspieszonych.

Podanie doustne lerkanidypiny prowadzi do nie wprost proporcjonalnych do dawki stężeń lerkanidypiny w osoczu (kinetyka nieliniowa). Po podaniu 10 mg, 20 mg lub 40 mg, maksymalne stężenia w osoczu były obserwowane w stosunku 1:3:8 i pola pod krzywą zależności stężenia w osoczu do czasu, w stosunku 1:4:18, co sugeruje stopniowe nasycenie podczas metabolizmu pierwszego przejścia. Zgodnie z tym, dostępność zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki.

Dostępność lerkanidypiny po podaniu doustnym zwiększa się 4 razy, kiedy lerkanidypina jest podawana w 2 godziny po posiłku bogatym w tłuszcz. Dlatego też, lerkanidypina powinna być stosowana przed posiłkami.

Dystrybucja

Dystrybucja z osocza do tkanek i organów jest błyskawiczna i ekstensywna.

Stopień wiązania lerkanidypiny przez białka przekracza 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 ekstensywnie metabolizowana przez CYP3A4, brak jest macierzystego leku w moczu i kale. Przeważnie przekształca się on do nieaktywnego metabolitu i około 50% dawki jest wydalane z moczem.

Badania *in vitro* z mikrosomami wątroby ludzkiej pokazują, że lerkanidypina wykazuje pewien stopień hamowania CYP3A4 i CYP2D6, w stężeniach odpowiednio 160- i 40 razy większych, niż te maksymalne osiągnięte w osoczu po podaniu maksymalnej 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.

Wydalanie

Do eliminacji dochodzi istotnie przez biotransformację.

Średni końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji obliczono na 8-10 godzin, a działanie terapeutyczne trwa przez 24 godziny z powodu jego wysokiego wiązania z membranami lipidów. Nie obserwowano kumulacji po podaniu wielokrotnym.

Pacjenci w podeszłym wieku, z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

U pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z łagodnymi lub średnio nasilonymi zaburzeniami czynności nerek lub z łagodną lub średnio nasiloną niewydolnością wątroby, farmakokinetyczne zachowanie się lerkanidypiny było podobne do tego obserwowanego w ogólnej populacji pacjentów; pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub pacjenci poddawani dializom wykazują większe stężenie (o około 70%) leku. U pacjentów ze średnio nasilonymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby, ogólna biodostępność lerkanidypiny jest prawdopodobnie zwiększona z powodu tego, że lek jest normalnie ekstensywnie metabolizowany w wątrobie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania nad bezpieczeństwem farmakologicznym u zwierząt nie wykazały wpływu na wegetatywny układ nerwowy, ośrodkowy układ nerwowy i czynność żołądka i jelit w dawkach przeciwnadciśnieniowych.

Istotne działania, które obserwowano w badaniach długoterminowych na szczurach i psach były związane bezpośrednio lub pośrednio ze znanymi działaniami wysokich dawek antagonistów wapnia, przeważnie odzwierciedlającymi nadmierną aktywność farmakodynamiczną.

Lerkanidypina nie była genotoksyczna i nie wykazała dowodów na działanie rakotwórcze.

Płodność i ogólnie reprodukcja u szczurów nie była zaburzona podczas leczenia lerkanidypiną.

Brak dowodów jakiegokolwiek działania teratogennego u szczurów i królików; jednakże lerkanidypina podawana w wysokich dawkach szczurom, hamowała zagnieżdżenie się zarodka, jego utratę i opóźnienie w rozwoju płodu.

Chlorowodorek lerkanidypiny podawany w wysokich dawkach (12 mg/kg/dobę) podczas porodu indukował jego utrudnienia (dystocja).

Dystrybucja lerkanidypiny i (lub) jej metabolitów u ciężarnych zwierząt i wydzielanie lerkanidypiny do mleka matki karmiącej nie było poddane badaniom.

Metabolity nie były poddawane osobnym badaniom toksyczności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

magnezu stearynian,
powidon (K-29/32),
karboksymetyloskrobia sodowa typ A,
laktoza jednowodna,
celuloza mikrokrystaliczna (Avicel PH-101);

otoczka:

Opadry II Yellow 85F32553 o składzie:
makrogol 3350,
alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany,
talk,
tytanu dwutlenek (E 171),
żelaza tlenek żółty (E 172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Blister PVC/Aluminium lub PVDC/Aluminium: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed wilgocią.

Pojemnik z HDPE: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty, w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aluminium lub PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Pojemnik do tabletek z HDPE z zamknięciem z LDPE w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

Blistry (PVC/Al): 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 98, 100 tabletek powlekanych.
Blistry (PVDC/Al): 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98, 100 tabletek powlekanych.

Pojemnik do tabletek: 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

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

16619

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

24.03.2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

01.11.2012