

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lapixen, 2 mg, tabletki powlekane
Lapixen, 4 mg, tabletki powlekane
Lapixen, 6 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lapixen, 2 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 2 mg lacydypiny (*Lacidipinum*).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza bezwodna 137 mg.

Lapixen, 4 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 4 mg lacydypiny (*Lacidipinum*).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza bezwodna 274 mg.

Lapixen, 6 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 6 mg lacydypiny (*Lacidipinum*).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza bezwodna 411 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Lapixen, 2 mg, tabletki powlekane

Tabletki powlekane, okrągłe, barwy białej, obustronnie wypukłe.

Lapixen, 4 mg, tabletki powlekane

Tabletki powlekane, owalne, barwy białej, obustronnie wypukłe, z linią podziału po jednej stronie.
Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

Lapixen, 6 mg, tabletki powlekane

Tabletki powlekane, owalne, barwy białej, obustronnie wypukłe, z cyfrą „6 mg” wytłoczoną po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Lapixen jest wskazany do leczenia pierwotnego nadciśnienia tętniczego.
Może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze, takimi jak: beta-adrenolityki, leki moczopędne lub inhibitory konwertazy angiotensyny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Lapixen dostępny jest w następujących mocach:

- Lapixen, 2 mg, tabletki powlekane
- Lapixen, 4 mg, tabletki powlekane
- Lapixen, 6 mg, tabletki powlekane

Dawkowanie

Dorośli

Leczenie nadciśnienia należy dostosować do nasilenia choroby i indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie.

Zalecana dawka początkowa wynosi 2 mg raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do 4 mg (następnie, w razie konieczności, do 6 mg na dobę) po upływie czasu koniecznego do uzyskania pełnego działania farmakologicznego. W praktyce okres ten nie powinien być krótszy niż 3-4 tygodnie. Nie stwierdzono, aby dawki dobowe większe niż 6 mg były znacząco bardziej skuteczne.

Nie ma ograniczeń co do czasu stosowania produktu leczniczego.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Dawka początkowa u tych pacjentów wynosi 2 mg na dobę.

Lacydypina jest metabolizowana głównie przez wątrobę, dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić większa biodostępność produktu leczniczego Lapixen, a jego działanie obniżające ciśnienie tętnicze może być nasilone. Pacjentów tych należy starannie monitorować, a w ciężkich przypadkach konieczne może być zmniejszenie dawki.

Pacjenci z chorobą nerek

Lacydypina nie jest wydalana przez nerki, dlatego nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z chorobą nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawki.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Lapixen należy przyjmować codziennie o tej samej porze, najlepiej rano, podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produkt leczniczy Lapixen należy stosować bardzo ostrożnie u osób, u których wystąpiła wcześniej reakcja alergiczna na inną pochodną dihydropirydyny, ze względu na teoretyczne ryzyko reakcji krzyżowej.

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Lapixen u pacjentów, u których stwierdzono wstrząs kardiogeny lub niestabilną dławicę piersiową.

Wykazano, że pochodne dihydropirydyny zmniejszają przepływ krwi w tętnicach wieńcowych u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty, w związku z czym stosowanie lacydypiny u tych pacjentów jest przeciwwskazane.

Produktu leczniczego Lapixen nie należy stosować podczas zawału mięśnia sercowego oraz w pierwszym miesiącu po jego przebyciu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W badaniach specjalistycznych nie wykazano wpływu lacydypiny na automatyczną czynność węzła zatokowo-przedsionkowego, ani na wydłużanie przewodzenia w węźle przedsionkowo-komorowym. Jednakże, podobnie jak w przypadku innych antagonistów wapnia, istnieje teoretyczna możliwość wpływu na czynność węzła zatokowo-przedsionkowego i przedsionkowo-komorowego. Dlatego, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Lapixen u pacjentów, u których wcześniej stwierdzono zaburzenia czynności węzła zatokowo-przedsionkowego i przedsionkowo-komorowego.

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny, należy zachować ostrożność stosując lacydypinę u pacjentów z wrodzonym lub nabytym wydłużeniem odstępu QT. Należy także zachować ostrożność stosując lacydypinę u pacjentów leczonych jednocześnie lekami, które wydłużają odstęp QT, takimi jak leki przeciwaritmiczne klasy I i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwpsychotyczne, antybiotyki (np. erytromycyna) i niektóre leki przeciwhistaminowe (np. terfenadyna).

Podobnie jak inne leki należące do grupy antagonistów wapnia, produkt leczniczy Lapixen należy stosować ostrożnie u pacjentów z małą rezerwą sercową.

Nie ma dowodów, że lacydypina jest przydatna we wtórnej prewencji zawału mięśnia sercowego.

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Lapixen w leczeniu nadciśnienia tętniczego złośliwego.

Należy zachować ostrożność stosując lacydypinę u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ działanie przeciwnadciśnieniowe może być nasilone.

Nie stwierdzono, że lacydypina zaburza tolerancję glukozy lub pogarsza kontrolę cukrzycy.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Lapixen zawiera laktozę i dlatego nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory oraz induktory CYP3A4

Lacydypina jest metabolizowana przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P450 i dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Lapixen z lekami, które hamują CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol) lub pobudzają CYP3A4 (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i ryfampicyna), gdyż mogą one wywierać wpływ na działanie lacydypiny.

W razie potrzeby należy dostosować dawkę produktu leczniczego Lapixen.

Inne produkty przeciwnadciśnieniowe

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Lapixen i innych leków o działaniu hipotensyjnym, w tym leków przeciwnadciśnieniowych (np. leki moczopędne, beta-adrenolityki lub inhibitory konwertazy angiotensyny), może powodować addytywne działanie hipotensyjne.

Alkohol

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów przeciwnadciśnieniowych, o działaniu rozszerzającym naczynia krwionośne, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego spożywania alkoholu, gdyż alkohol może nasilić ich działanie.

Sok grejpfrutowy

Podobnie jak w przypadku innych leków z grupy pochodnych dihydropirydyny, nie należy przyjmować produktu leczniczego Lapixen razem z sokiem grejpfrutowym, gdyż może to wpływać na biodostępność lacydypiny.

Inne

Stężenie lacydypiny w osoczu może być zwiększone podczas jednoczesnego podawania cymetydyny.

Jednoczesne stosowanie lacydypiny i kortykosteroidów lub lacydypiny i tetrakozaktydu może osłabiać przednaciśnieniowe działanie lacydypiny.

Lacydypina silnie wiąże się z białkami (ponad 95%): z albuminą i alfa-1-kwaśną glikoproteiną.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów po przeszczepieniu nerki, leczonych cyklosporyną, wykazano, że lacydypina normalizuje zmniejszony przepływ osocza przez nerki oraz zmniejszone przesączanie kłębuszkowe, spowodowane podawaniem cyklosporyny.

Nie stwierdzono specyficznych interakcji w badaniach z powszechnie stosowanymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (np. lekami moczopędnymi, beta-adrenolitykami), digoksyną, tolbutamidem czy warfaryną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania lacydypiny u kobiet w ciąży.

Chociaż stwierdzono, że niektórzy antagoniści wapnia wykazują teratogenne działanie u zwierząt, badania z zastosowaniem lacydypiny na zwierzętach nie wykazały występowania wad rozwojowych. Obserwowano śmiertelność zarodków i płodów oraz toksyczność podczas stosowania dużych dawek u zwierząt (patrz punkt 5.3).

Należy pamiętać, że lacydypina może powodować osłabienie czynności skurczowej mięśnia macicy w czasie porodu (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy Lapixen może być stosowany podczas ciąży tylko wtedy, gdy w opinii lekarza oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu lub noworodka.

Karmienie piersią

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że lacydypina (lub jej metabolity) przenika do mleka zwierząt. Dlatego należy unikać stosowania lacydypiny w okresie karmienia piersią. Jeśli podawanie lacydypiny jest konieczne, należy przerwać karmienie piersią.

Produkt leczniczy Lapixen może być stosowany podczas karmienia piersią tylko wtedy, gdy w opinii lekarza oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla dziecka.

Płodność

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia odnotowano występowanie odwracalnych zmian biochemicznych w główce plemników, które mogą zaburzać zapłodnienie.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Lapixen może wywoływać zawroty głowy. Należy ostrzec pacjentów, iż w przypadku wystąpienia zawrotów głowy lub powiązanych z nimi objawów nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Lacydypina jest na ogół dobrze tolerowana.

Niektórzy pacjenci mogą odczuwać łagodne działania niepożądane, związane ze znanym działaniem farmakologicznym, powodującym rozszerzenie naczyń obwodowych. Objawy te, oznaczone symbolem #, są zwykle przemijające i ustępują w czasie dalszego leczenia tą samą dawką lacydypiny.

Częstość występowania działań niepożądanych ustalono na podstawie danych pochodzących z dużych badań klinicznych (wewnętrznych i opublikowanych).

Częstość występowania działań niepożądanych została sklasyfikowana w następujący sposób:

bardzo często:	$\geq 1/10$
często:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
niezbyt często:	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$
rzadko:	$\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$
bardzo rzadko:	$< 1/10000$
częstość nieznana:	nie może być określona na podstawie dostępnych danych

W każdej grupie częstości działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: depresja

Zaburzenia układu nerwowego

Często: #ból głowy, #zawroty głowy

Bardzo rzadko: drżenie

Częstość nieznana: zespół pozapiramidowy (obserwowany podczas stosowania niektórych antagonistów wapnia)

Zaburzenia serca

Często: #kołatanie serca, tachykardia

Niezbyt często: omdlenie, nasilenie istniejącej dławicy piersiowej*

* Podobnie jak w przypadku innych pochodnych dihydropirydyny obserwowano w pojedynczych przypadkach nasilenie istniejącej dławicy piersiowej, szczególnie na początku leczenia. Większe prawdopodobieństwo pojawienia się tych działań występuje u pacjentów z objawową chorobą niedokrwinną serca. Należy zaprzestać stosowania produktu Lapixen, pod nadzorem lekarza, u pacjentów, u których rozwija się niestabilna dławica piersiowa.

Zaburzenia naczyniowe

Często: #nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy),

Niezbyt często: niedociśnienie

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: objawy niestrawności, nudności

Niezbyt często: rozrost dziąseł

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka, rumień, świąd skóry

Rzadko: obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: kurcze mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: wielomocz

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podaniu

Często: osłabienie, #obrzęk

Badania diagnostyczne

Często: przemijające zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej (klinicznie istotne zwiększenie występuje niezbyt często)

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
{aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu}, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Dotychczas nie zanotowano przypadków przedawkowania lacydypiny. Najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania jest przedłużone rozszerzenie naczyń obwodowych, z towarzyszącym niedociśnieniem tętniczym i tachykardią.

Może też wystąpić bradykardia lub wydłużenie przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Postępowanie

Brak specyficznego leczenia. W przypadku przedawkowania zaleca się standardowe monitorowanie czynności serca oraz odpowiednie leczenie podtrzymujące i objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórczy antagoniści wapnia o dominującym działaniu naczyniowym, pochodne dihydropirydyny.

Kod ATC: C08CA09

Lacydypina jest swoistym i silnie działającym antagonistą wapnia, o dominującym działaniu wybiórczym na kanały wapniowe mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Jej główne działanie polega na rozszerzaniu tętniczek obwodowych, co powoduje zmniejszenie oporu obwodowego i w rezultacie obniżenie ciśnienia tętniczego.

W badaniu klinicznym z udziałem 10 pacjentów po przeszczepieniu nerki wykazano, że lacydypina zapobiega nagłemu zmniejszeniu przepływu osocza przez nerki oraz przesączania kłębuszkowego przez około 6 godzin po podaniu doustnym cyklosporyny. Nie zaobserwowano różnicy w przepływie osocza przez nerki oraz wielkości przesączania kłębuszkowego w fazie najmniejszego stężenia cyklosporyny we krwi u pacjentów przyjmujących i nieprzyjmujących lacydypiny.

Po podaniu doustnym 4 mg lacydypiny zdrowym ochotnikom obserwowano nieznaczne wydłużenie odstępu QT (średnie wydłużenie QTcF pomiędzy 3,44 i 9,60 ms u ochotników młodych i w podeszłym wieku). Efekt ten nie był związany z jakimkolwiek niepożądanym działaniem klinicznym lub zaburzeniami rytmu serca podczas monitoringu.

Podczas trwającego 4 lata, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanego badania ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis), pierwotnym parametrem skuteczności dotyczącym miażdżycy była ultrasonograficzna ocena grubości błony wewnętrznej i środkowej (ang. intima-media thickness – IMT) w tętnicy szyjnej. U chorych leczonych lacydypiną stwierdzono istotny wpływ terapii na zmienne IMT, odpowiadający efektowi przeciwmiażdżycowemu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lacydypina jest związkiem wysoce lipofilnym; po podaniu doustnym jest szybko, lecz w małym stopniu, wchłaniana z przewodu pokarmowego i podlega znacznemu metabolizmowi podczas pierwszego przejścia przez wątrobę.

Całkowita biodostępność po doustnym podaniu leku wynosi średnio około 10%.

Największe stężenia osiągane są w osoczu po 30-150 minutach od podania leku.

Metabolizm

W procesie przemian metabolicznych lacydypiny powstają cztery główne metabolity, które wykazują bardzo małą lub zerową aktywność farmakodynamiczną.

Lek jest usuwany drogą metabolizmu wątrobowego (poprzez układ cytochromu P450 CYP3A4).

Nie stwierdzono, aby produkt leczniczy Lapixen indukował lub hamował aktywność enzymów wątrobowych.

Eliminacja

Około 70% dawki leku jest wydalone w postaci metabolitów z kałem, pozostała część wydalana jest w postaci metabolitów z moczem.

Okres półtrwania lacydypiny w stanie stacjonarnym wynosi od 13 do 19 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Jedynie istotne klinicznie działania toksyczne lacydypiny miały charakter odwracalny i były zgodne ze znanym farmakologicznym działaniem dużych dawek antagonistów wapnia – zmniejszona kurczliwość mięśnia serca i rozrost dziąseł u szczurów i psów oraz zaparcie stwierdzone u szczurów. U szczurów otrzymujących duże dawki (15 mg/kg mc. z NOAEL (ang. No-observed-adverse-effect-level, maksymalne stężenie substancji, przy którym nie obserwuje się działań niepożądanych) 2,5 mg/kg mc.) do 14 dnia ciąży, występowała wewnątrzmaciczna śmierć płodu i zwiększenie masy łożyska. U szczurów otrzymujących lek przed porodem i podczas karmienia obserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała młodych od 7 dnia po urodzeniu aż do zakończenia karmienia, ze współistniejącym wpływem na rozwój fizyczny. U szczurów, którym podawano duże dawki, zaobserwowano działanie hamujące intensywność skurczów macicy.

U królików otrzymujących duże dawki (18 mg/kg mc. z NOAEL 9 mg/kg mc.) pomiędzy 6 i 18 dniem ciąży występowało zmniejszenie masy ciała płodu.

Podczas wielu badań *in vitro* oraz *in vivo* nie stwierdzono działania genotoksycznego lacydypiny.

Podczas badań na myszach nie stwierdzono również potencjalnego działania rakotwórczego. Tak jak w przypadku innych leków z grupy antagonistów wapnia, podczas badań działania rakotwórczego u szczurów stwierdzono większą liczbę łagodnych guzów z komórek śródmiąższowych jąder.

Uważa się jednak, że mechanizm endokrynologiczny wywołujący rozrost komórek śródmiąższowych i powstawanie gruczolaków u szczurów nie dotyczy ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza bezwodna

Powidon K30

Magnezu stearynian

Otoczka:

AquaPolish P white 010.47 C o składzie:

hypromeloza, talk, glikol propylenowy, tytanu dwutlenek (E171).

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 OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

7, 14 oraz 28 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Tabletki należy wyjmować z blistra bezpośrednio przed przyjęciem.

Lapixen, 4 mg, tabletki powlekane

Jeżeli zgodnie z zaleconym dawkowaniem należy przyjąć 2 mg produktu leczniczego Lapixen, tj. pół tabletki o mocy 4 mg, niezużyta połówkę trzeba pozostawić w blistrze i przyjąć w ciągu 48 godzin.

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o.
ul. Wałbrzyska 13
60-198 Poznań

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lapixen, 2 mg, tabletki powlekane: pozwolenie nr

Lapixen, 4 mg, tabletki powlekane: pozwolenie nr

Lapixen, 6 mg, tabletki powlekane: pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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

.....