

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lecalpin, 10 mg, tabletki powlekane

Lecalpin, 20 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Jedna tabletki powlekana zawiera 20 mg lerkanidypiny chlorowodorku, co odpowiada 18,8 mg lerkanidypiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Lecalpin, 10 mg, tabletki powlekane zawiera 30 mg laktozy jednowodnej.

Lecalpin, 20 mg, tabletki powlekane zawiera 60 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Lecalpin, 10 mg, tabletki powlekane:

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

Lecalpin, 20 mg, tabletki powlekane:

Różowe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane o średnicy 8,5 mm, z linią podziału po jednej stronie i oznaczeniem „L” po drugiej stronie.

Linia podziału na tabletkach ułatwia tylko jej rozkruszenie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział 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

Dawkowanie

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 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, leku moczopędnego (hydrochlorotiazydu) lub inhibitora konwertazy angiotensyny.

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 sugerują, że nie ma potrzeby dostosowania dawki dobowej, należy zachować szczególną ostrożność podczas rozpoczynania leczenia 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 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).

#### Sposób podawania

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

- nadwrażliwość na substancję czynną, na którąkolwiek dihydropirydynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- zwężenie drogi odpływu z 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 i 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*

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania lerkanidypiny u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego (jeśli pacjent nie ma wszczepionego stymulatora serca). 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. Sugeruje się, że niektóre krótko działające dihydropirydyny mogą wpływać na zwiększenie ryzyka sercowo-

naczyniowego u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. Pomimo tego, że lerkanidypina jest lekiem długo działającym, u tych pacjentów zalecana jest ostrożność.

#### *Dusznicza bolesna*

Niektóre dihydropirydyny mogą rzadko prowadzić do bólu w okolicy przedsercowej lub duszniczy bolesnej. Bardzo rzadko u pacjentów z uprzednio istniejącą dusznicą bolesną 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 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 (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

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

#### *Laktoza*

Produkt leczniczy Lecalpin zawiera laktozę jednowodną. 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**

#### *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, itraakonazol, rytonawir, erytromycyna, troleandomycyna).

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 substancji w osoczu. Badania z udziałem młodych, zdrowych ochotników pokazały, że jeśli 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. Nie należy jednocześnie stosować cyklosporyny i lerkanidypiny.

Tak jak w przypadku innych dihydropirydyn, lerkanidypina jest wrażliwa na hamowanie metabolizmu przez sok grejpfrutowy, co w konsekwencji powoduje zwiększenie ogólnoustrojowej biodostępności

i nasilenie działania hipotensyjnego. Podczas stosowania lerkanidypiny nie należy pić soku grejpfrutowego.

Podczas jednoczesnego stosowania lerkanidypiny w dawce 20 mg z midazolamem, podawanym doustnie ochotnikom w podeszłym wieku, zwiększało się wchłanianie lerkanidypiny (o około 40%), a zmniejszało tempo wchłaniania ( $t_{max}$  opóźnił się z 1,75 do 3 godzin). Stężenia midazolamu nie uległy zmianie.

#### *Induktory CYP3A4*

Jednoczesne stosowanie lerkanidypiny z induktorami CYP3A4, takimi jak leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina, karbamazepina) i ryfampicyna wymaga zachowania ostrożności, ponieważ działanie przeciwnadciśnieniowe może być osłabione i może wymagać częstszej niż zwykle kontroli ciśnienia tętniczego.

#### *Substraty CYP3A4*

Jednoczesne podawanie 20 mg lerkanidypiny pacjentom przewlekłe leczonym b-metylodigoksyną nie powodowało interakcji farmakokinetycznych.

U zdrowych ochotników, leczonych digoksyną, którym podano na czczo lerkanidypinę w dawce 20 mg zaobserwowano zwiększenie  $C_{max}$  digoksyny średnio o 33%, podczas gdy AUC i klirens nerkowy nie zmieniły się znacząco. Pacjentom leczonym jednocześnie digoksyną należy zapewnić ścisły nadzór medyczny, ze względu na możliwość wystąpienia objawów toksyczności digoksyny.

Jednoczesne stosowanie cymetydyny w dawce dobowej 800 mg nie powodowało istotnych zmian w stężeniach osoczowych lerkanidypiny, ale w przypadku większych dawek wymagana jest ostrożność, ponieważ biodostępność lerkanidypiny może ulec zwiększeniu, a działanie hipotensyjne nasileniu.

Badania interakcji z fluoksetyną (inhibitor CYP2D6 i CYP3A4), przeprowadzone z udziałem ochotników w wieku  $65 \pm 7$  lat, nie wykazały istotnych klinicznie zmian w farmakokinetyce lerkanidypiny.

Podanie na czczo 20 mg lerkanidypiny zdrowym ochotnikom nie powodowało zaburzeń farmakokinetyki warfaryny.

Należy zachować ostrożność, podczas jednoczesnego stosowania lerkanidypiny z innymi substratami CYP3A4, takimi jak terfenadyna, astemizol, leki przeciwaritmiczne grupy III, tj. amiodaron, chinidyna.

#### *Alkohol*

Należy unikać spożywania alkoholu, ponieważ może on nasilać działanie rozszerzające naczynia krwionośne leków przeciwnadciśnieniowych.

#### *Inne interakcje*

Podczas jednoczesnego stosowania lerkanidypiny z metoprololem,  $\beta$ -adrenolitykiem eliminowanym głównie przez wątrobę, biodostępność metoprololu nie zmieniła się, natomiast lerkanidypiny zmniejszyła się o 50%. Działanie to może być spowodowane zmniejszeniem przepływu krwi w wątrobie wywoływanym przez  $\beta$ -adrenolityki i dlatego też może wystąpić w przypadku innych leków z tej grupy. Z tego względu lerkanidypina może być bezpiecznie stosowana z beta-adrenolitykami, ale może być konieczne dostosowanie dawkowania.

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 czynnego metabolitu  $\beta$ -hydroksykwasy o 28%. Nie jest prawdopodobne, żeby takie zmiany miały znaczenie kliniczne. Nie oczekuje się interakcji podczas stosowania lerkanidypiny rano a symwastatyną wieczorem, tak jak jest to wskazane w przypadku obu leków.

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

#### 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 u szczurów i królików oraz zaburzenie zdolności do reprodukcji u szczurów. Ponieważ inne dihydropirydyny wykazywały działanie teratogenne u zwierząt, lerkanidypiny nie należy stosować podczas ciąży ani podawać kobietom w wieku rozrodczym, chyba że jest stosowana skuteczna antykoncepcja.

##### Karmienie piersią

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

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Lecalpin nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. 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 leku do obrotu:

Określenie 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:  $<1/10\ 000$

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

| Klasyfikacja układów i narządów    |                                                                                                                                                                                                                                                   | Działania niepożądane                                |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 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, obrzęki obwodowe       |
|                                    | rzadko                                                                                                                                                                                                                                            | dusznicza bolesna                                    |
|                                    | bardzo rzadko                                                                                                                                                                                                                                     | ból w klatce piersiowej, zawał serca, niedociśnienie |
|                                    | Niektóre dihydropirydyny mogą rzadko powodować ból okolicy przedsercowej lub dusznicę bolesną. Bardzo rzadko u pacjentów z uprzednio istniejącą dusznicą bolesną może wystąpić zwiększona częstość, wydłużony czas trwania lub nasilenie napadów. |                                                      |
| Zaburzenia naczyniowe              | niezbyt często                                                                                                                                                                                                                                    | nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy              |
| Zaburzenia żołądka i jelit         | rzadko                                                                                                                                                                                                                                            | niestrawność, biegunka, ból brzucha, wymioty         |
|                                    | bardzo rzadko                                                                                                                                                                                                                                     | przerost dziąseł                                     |
| Zaburzenia skóry i tkanki          | rzadko                                                                                                                                                                                                                                            | wysypka                                              |

|                                                   |                         |                                                           |
|---------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------|
| podskórnej                                        |                         |                                                           |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | rzadko                  | ból mięśni                                                |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 | rzadko<br>bardzo rzadko | wielomocz<br>częste oddawanie moczu                       |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | rzadko                  | osłabienie, zmęczenie                                     |
| Badania diagnostyczne                             | bardzo rzadko           | odwracalne zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych |

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

#### 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, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

W badaniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, odnotowano trzy przypadki przedawkowania (odpowiednio 150 mg, 280 mg i 800 mg lerkandypiny, spożyte w celach samobójczych).

| Dawka                                | Objawy/Symptomy                                                                     | Postępowanie                                                                                                                          | Wynik             |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 150 mg + nieokreślona ilość alkoholu | senność                                                                             | płukanie żołądka, podanie węgla aktywowanego                                                                                          | powrót do zdrowia |
| 280 mg + 5,6 mg moksonidyny          | wstrząs kardiogeny, ciężkie niedokrwienie mięśnia serca, łagodna niewydolność nerek | podanie dużych dawek katecholamin, furosemidu, glikozydów naparstnicy, pozajelitowe podanie preparatów zwiększających objętość osocza | powrót do zdrowia |
| 800 mg                               | wymioty, niedociśnienie                                                             | podanie węgla aktywowanego i środka przeczyszczającego, dożylnie podanie dopaminy                                                     | powrót do zdrowia |

Przedawkowanie może powodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych ze znacznym niedociśnieniem i odruchową tachykardią. W przypadku ciężkiego niedociśnienia, bradykardii i utraty przytomności, należy podtrzymywać czynność układu sercowo - naczyniowego, z dożylnym podaniem atropiny w przypadku bradykardii.

Biorąc pod uwagę przedłużone działanie farmakologiczne lerkandypiny, istotne jest aby przez co najmniej 24 godziny monitorować stan układu sercowo - naczyniowego 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 czasu trwania ryzyka, a dializa może okazać się nieskuteczna.

#### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

## 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórczy antagonisty wapnia o dominującym działaniu naczyniowym  
kod ATC: C 08 CA 13

Lerkanidypina jest antagonistą wapnia z grupy dihydropirydyny i hamuje przezłonowy 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, co zmniejsza całkowity opór obwodowy. Lerkanidypina wykazuje przedłużone działanie przeciwnadciśnieniowe, pomimo jej krótkiego okresu półtrwania w osoczu, co jest spowodowane dużym powinowactwem i rozpuszczalnością w lipidach błon komórkowych i jest ona pozbawiona ujemnego działania inotropowego z powodu wysoce wybiórczego działania na naczynia krwionośne.

Ponieważ rozszerzenie naczyń krwionośnych indukowane przez lerkanidypinę powstaje stopniowo, ostre niedociśnienie z odruchową tachykardią jest rzadko obserwowane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

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

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.

## 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  $7,66 \text{ ng/ml} \pm 5,9$ , występujące po około 1,5-3 godzin 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%, chociaż jest zmniejszona do 1/3 po podaniu zdrowym ochotnikom pozostającym na czczo.

Po podaniu doustnym stężenie lerkanidypiny w osoczu nie jest wprost proporcjonalne do podanej dawki (kinetyka nieliniowa). Po podaniu 10 mg, 20 mg lub 40 mg, maksymalne stężenia w osoczu były obserwowane w stosunku 1:3:8, a pola pod krzywą zależności stężenia w osoczu do czasu, w stosunku 1:4:18, co sugeruje stopniowe wysycanie metabolizmu pierwszego przejścia. W związku z powyższym, dostępność zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki.

Dostępność lerkanidypiny po podaniu doustnym zwiększa się 4-krotnie, jeżeli lerkanidypina jest podawana do 2 godzin po posiłku bogatym w tłuszcz. Dlatego też lerkanidypinę należy stosować przed posiłkami.

### Dystrybucja

Dystrybucja z osocza do tkanek i narządów jest szybka i rozległa.

Stopień wiązania lerkanidypiny z białkami osocza 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 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 pokazują, że lerkanidypina wykazuje pewien stopień hamowania CYP3A4 i CYP2D6, w stężeniach odpowiednio 160- i 40 razy większych niż maksymalne stężenia osiąmane w osoczu po podaniu 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.

### 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.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku, z zaburzeniami czynności nerek i wątroby*

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 w dużym stopniu metabolizowany w wątrobie.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania nad bezpieczeństwem farmakologicznym u zwierząt nie wykazały wpływu na autonomiczny 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 dużych dawek antagonistów wapnia, przeważnie odzwierciedlającymi nadmierną aktywność farmakodynamiczną.

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

Płodność i ogólnie reprodukcja u szczurów nie były zaburzone podczas leczenia lerkanidypiną.

Brak dowodów jakiegokolwiek działania teratogennego u szczurów i królików. Jednakże lerkanidypina podawana w dużych dawkach szczurom, powodowała utratę zarodka zarówno przed jak i po implantacji oraz opóźnienie rozwoju płodu.

Lerkanidypiny chlorowodorek podawany w dużych dawkach (12 mg/kg/dobę) podczas porodu powodował trudności w przebiegu porodu (niewspółmierność, dystocja).

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**

#### Rdzeń tabletki:

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

#### Otoczka:

10 mg:

*Opadry II Yellow 85F32553*

makrogol 3350  
alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany  
talk  
tytanu dwutlenek (E 171)  
żelaza tlenek żółty (E 172)

20 mg:

*Opadry II Pink 85F34564*

makrogol 3350  
alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany  
talk  
tytanu dwutlenek (E 171)  
żelaza tlenek żółty (E 172)  
żelaza tlenek czerwony (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Blistry: 2 lata

Pojemniki na tabletki: 3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Blister PVDC/PVC/Aluminium: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Pojemnik z HDPE: Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Pojemnik do tabletek z HDPE z zamknięciem z LDPE w tekturowym pudełku.

*Wielkości opakowań:*

Blistry (PVDC/PVC/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 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegi 76-78

220 Hafnarfjörður

Islandia

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

10 mg: 16619

20 mg: 16620

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.03.2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.03.2015

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

22.02.2018