

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lercan, 10 mg, tabletki powlekane

Lercan, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 10 mg lercanidypiny chlorowodoru (*Lercanidipini hydrochloridum*), co odpowiada 9,4 mg lercanidypiny.

Każda tabletką powlekana zawiera 20 mg lercanidypiny chlorowodoru (*Lercanidipini hydrochloridum*), co odpowiada 18,8 mg lercanidypiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna tabletką powlekana zawiera 30 mg laktozy jednowodnej.

Jedna tabletką powlekana zawiera 60 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z rowkiem dzielącym po jednej stronie.

Różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z rowkiem dzielącym po jednej stronie tabletki.

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

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Lercan jest przeznaczony do leczenia łagodnego lub umiarkowanego nadciśnienia tętniczego samoistnego, u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana jednorazowa dawka dobową produktu leczniczego Lercan wynosi 10 mg. Produkt należy przyjmować doustnie, co najmniej 15 minut przed posiłkiem. Dawkę można zwiększyć do 20 mg na dobę, w zależności od skuteczności produktu u danego pacjenta.

Dawkę należy zwiększać stopniowo, ponieważ oczekiwane pełne działanie przeciwnadciśnieniowe może wystąpić w ciągu 2 tygodni.

W przypadku niewystarczającego obniżenia ciśnienia tętniczego podczas monoterapii, produkt leczniczy Lercan można stosować w skojarzeniu z lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne (np. atenolol), lekami moczopędnymi (np. hydrochlorotiazyd) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (np. kaptopryl lub enalapryl).

Ponieważ krzywa obrazująca zależność między wielkością dawki i skutecznością leczenia ma początkowo ostry przebieg, po którym dla dawek wynoszących 20-30 mg występuje *plateau*, nie należy stosować dawek większych niż zalecane, gdyż zwiększa się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych bez zwiększenia skuteczności leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku

Chociaż właściwości farmakokinetyczne produktu Lercan i doświadczenie kliniczne wskazują, że u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawkowania, to jednak leczenie produktem leczniczym Lercan pacjentów w tej grupie wiekowej należy rozpoczynać z ostrożnością.

Pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby

Produkt leczniczy Lercan należy podawać ze szczególną ostrożnością u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek lub wątroby. Mimo że zalecana zwykle dawka dobową może być dobrze tolerowana przez takich pacjentów, to jednak należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki do 20 mg na dobę. Przeciwnadciśnieniowe działanie produktu Lercan może być nasilone u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tej grupie pacjentów należy rozważyć dostosowanie dawkowania.

Nie należy podawać produktu leczniczego Lercan pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania lerkanidypiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w tej grupie wiekowej.

Sposób podania

Podanie doustne.

Środki ostrożności przed przyjęciem produktu leczniczego Lercan:

- zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Lercan rano, co najmniej 15 minut przed śniadaniem,
- podczas leczenia nie należy spożywać grejpfrutów ani pić soku grejpfrutowego (patrz punkt 4.3 i 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną (lerkanidypinę), pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).
- Kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji.
- Zwężenie drogi odpływu krwi z lewej komory serca.
- Nieleczona zastoinowa niewydolność serca.
- Niestabilna dusznica bolesna.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby.
- Świeży zawał mięśnia sercowego i okres 1 miesiąca od jego wystąpienia
- Jednoczesne stosowanie:
 - z silnym inhibitorem cytochromu CYP3A4 (patrz punkt 4.5),
 - z cyklosporyną (patrz punkt 4.5),
 - z grejpfrutem i soki grejpfrutowym (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zespół chorego węzła zatokowego

Lerkanidypinę należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego, którzy nie mają wszczepionego rozrusznika serca.

Dysfunkcja lewej komory serca i choroba niedokrwienna serca

Mimo że w przeprowadzonych badaniach klinicznych nie stwierdzono pogorszenia czynności komór serca przez lerkanidypinę, produkt Lercan należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory serca. Istnieją doniesienia, że stosowanie niektórych krótko działających pochodnych dihydropirydyny może zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Mimo że Lercan jest lekiem długo działającym, należy stosować go ostrożnie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.

Niektóre pochodne dihydropirydyny mogą w rzadkich przypadkach spowodować wystąpienie bólu w okolicy przedsercowej lub napadów dławicy piersiowej. Bardzo rzadko, u pacjentów z wcześniej rozpoznaną dławicą piersiową może wystąpić nasilenie i zwiększenie częstości występowania napadów dławicy piersiowej. W pojedynczych przypadkach może wystąpić zawał serca (patrz punkt 4.8).

Niewydolność nerek lub wątroby

Produkt leczniczy Lercan należy podawać szczególnie ostrożnie u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek lub wątroby. Mimo, że zalecana zwykle dawka dobową może być dobrze tolerowana przez takich pacjentów, to jednak należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki do 20 mg na dobę. Przeciwnadciśnieniowe działanie produktu Lercan może być nasilone u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, więc w tej grupie pacjentów należy rozważyć dostosowanie dawki.

Nie należy podawać produktu leczniczego Lercan pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.2).

Substancje indukujące cytochrom CYP3A4

Substancje indukujące cytochrom CYP3A4, takie jak leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina, karbamazepina), a także ryfampicyna, mogą zmniejszać stężenie lerkanidypiny w surowicy. Jednoczesne podawanie tych leków z lerkanidypiną może spowodować osłabienie działania produktu leczniczego Lercan (patrz punkt 4.5).

Alkohol

Należy unikać picia alkoholu, ponieważ może on nasilać rozszerzające naczynia działanie leków przeciwnadciśnieniowych (patrz punkt 4.5).

Laktoza

Jedna tabletkę powlekana zawiera 30 mg laktozy jednowodnej.

Jedna tabletkę powlekana zawiera 60 mg laktozy jednowodnej.

Produktu Lercan nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Lercan u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory cytochromu CYP3A4

Lerkanidypina jest metabolizowana przez cytochrom CYP3A4, dlatego inhibitory i induktory cytochromu CYP3A4 podawane jednocześnie z lerkanidypiną mogą wpływać na metabolizm i eliminację lerkanidypiny.

Należy unikać jednoczesnego podawania lerkanidypiny z inhibitorami cytochromu CYP3A4 (np. ketokonazolem, itrakonazolem, rytonawirem, erytromycyną, troleandomycyną) (patrz punkt 4.3). Badanie przeprowadzone z użyciem silnego inhibitora cytochromu CYP3A4, ketokonazolu, wykazało znaczne zwiększenie stężenia lerkanidypiny w osoczu (15-krotne zwiększenie pola pod krzywą i 8-krotne zwiększenie C_{max} dla enancjomeru-S lerkanidypiny).

Cyklosporyna

Cyklosporyny i lerkanidypiny nie należy stosować jednocześnie (patrz punkt 4.3). Po jednoczesnym podaniu lerkanidypiny i cyklosporyny w osoczu występowały zwiększone stężenia obu leków. Badanie grupy młodych, zdrowych ochotników wykazało, że cyklosporyna podawana 3 godziny po podaniu lerkanidypiny nie zmienia stężenia lerkanidypiny, podczas gdy powierzchnia pola pod krzywą dla cyklosporyny zwiększa się o 27%. Jednoczesne podawanie lerkanidypiny i cyklosporyny powodowało 3-krotne zwiększenie stężenia lerkanidypiny w osoczu i 21% zwiększenie pola powierzchni pod krzywą dla cyklosporyny.

Sok grejpfrutowy

Podczas leczenia lerkanidypiną nie należy spożywać grejpfrutów ani pić soku grejpfrutowego (patrz punkt 4.3).

Podobnie jak w przypadku innych pochodnych dihydropirydyny, sok grejpfrutowy spowalnia metabolizm lerkanidypiny, zwiększa jej biodostępność i nasila działanie hipotensyjne.

Midazolam

W trakcie jednoczesnego stosowania lerkanidypiny w dawce dobowej 20 mg i midazolamu doustnie u pacjentów w podeszłym wieku stwierdzono zwiększenie wchłaniania lerkanidypiny (o około 40%) i zmniejszenie szybkości wchłaniania (wydłużenie T_{max} z 1,75 do 3 h). Stężenie midazolamu nie uległo zmianie.

Substraty cytochromu CYP 3A4

Szczególnej ostrożności wymaga jednoczesne stosowanie lerkanidypiny i innych substratów cytochromu CYP 3A4, takich jak terfenadyna, astemizol, leki przeciwaritmiczne klasy III, takie jak amiodaron, chinidyna.

Substancje indukujące cytochrom CYP3A4

Podczas jednoczesnego stosowania lerkanidypiny i substancji indukujących cytochrom CYP3A4, takich jak leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina, karbamazepina) i ryfampicyna należy zachować ostrożność, z powodu zmniejszenia przeciwnadciśnieniowego działania lerkanidypiny. Stosując jednocześnie lerkanidypinę i leki aktywujące cytochrom CYP3A4, należy częściej niż zwykle kontrolować ciśnienie tętnicze i odpowiednio do jego wartości, dostosować dawkę lerkanidypiny.

Metoprolol

Podawanie lerkanidypiny jednocześnie z metoprololem, beta-adrenolitykiem, który jest metabolizowany głównie w wątrobie, nie wpływa na biodostępność metoprololu, ale powoduje zmniejszenie biodostępności lerkanidypiny o 50%. To działanie może być spowodowane zmniejszeniem przez beta-adrenolityki przepływu krwi przez wątrobę i może występować podczas stosowania innych leków z tej grupy. Lerkanidypinę można stosować w leczeniu skojarzonym z lekami beta-adrenolitycznymi, ale może być konieczne dostosowanie dawki lerkanidypiny.

Fluoksetyna

Badanie kliniczne ochotników w wieku 65 ± 7 lat (średnie odchylenie standardowe $\pm$ SD), którym podawano fluoksetynę (inhibitor cytochromu CYP2D6 i CYP3A4) nie wykazało istotnej klinicznie zmiany właściwości farmakokinetycznych lerkanidypiny.

Cymetydyna

Jednoczesne podawanie 800 mg cymetydyny na dobę nie powoduje istotnych zmian stężenia lerkanidypiny w osoczu krwi, ale większe dawki dobowe cymetydyny należy podawać ostrożnie, ponieważ może zwiększyć się biodostępność i nasilić działanie hipotensyjne lerkanidypiny.

Digoksyna

Jednoczesne podawanie 20 mg lerkanidypiny na dobę pacjentom długotrwale leczonym β -metylodigoksyną nie powoduje wystąpienia interakcji między tymi lekami. U zdrowych ochotników, którym podawano na czczo digoksynę a następnie 20 mg lerkanidypiny na dobę,

występowało zwiększenie C_{max} digoksyny średnio o 33%, ale pole powierzchni pod krzywą i klirens nerkowy nie zmieniły się w sposób znaczący. Należy ściśle kontrolować stan pacjentów leczonych digoksyną i lerkanidypiną celem wykrycia objawów zatrucia digoksyną.

Symwastatyna

Jednoczesne podawanie 20 mg lerkanidypiny na dobę i 40 mg na dobę symwastatyny nie zmienia w sposób znaczący pola powierzchni pod krzywą dla lerkanidypiny, natomiast pole powierzchni pod krzywą dla symwastatyny zwiększa się o 56%, a jej czynnego metabolitu, β -hydroksykwasu, o 28%. Opisane oddziaływanie prawdopodobnie nie ma znaczenia klinicznego. Ponadto interakcja między lerkanidypiną i symwastatyną nie zachodzi, gdy lerkanidypina jest podawana rano, a symwastatyna wieczorem, tak jak jest to zalecane w sposobie podawania obu leków.

Warfaryna

Jednoczesne podawanie zdrowym ochotnikom na czczo 20 mg lerkanidypiny nie zmieniło właściwości farmakokinetycznych warfaryny.

Leki moczopędne i inhibitory ACE

Lerkanidypina nie wykazuje interakcji z lekami moczopędnymi i inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE).

Alkohol

W trakcie stosowania lerkanidypiny nie należy pić alkoholu z powodu możliwości nasilenia działania hipotensyjnego (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji były przeprowadzone wyłącznie z udziałem osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Podawanie lerkanidypiny szczurom i królikom nie spowodowało wystąpienia działania teratogennego i nie wpływało na płodność.

Produkt leczniczy Lercan jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w ciąży, ponieważ brak jest badań klinicznych dotyczących stosowania lerkanidypiny u kobiet w ciąży. U zwierząt stwierdzono działanie teratogenne innych pochodnych dihydropirydyny.

Kobiety w wieku rozrodczym przyjmujące lerkanidypinę powinny stosować skuteczną antykoncepcję.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy lerkanidypina i (lub) jej metabolity przenika do mleka kobiecego. Z powodu właściwości lipofilnych, lerkanidypina może przenikać do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka, dlatego stosowanie lerkanidypiny w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu lerkanidypiny na płodność. U pacjentów leczonych antagonistami wapnia zaobserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główce plemników, które mogą mieć negatywny wpływ na zapłodnienie. W przypadku wielokrotnego nieudanego zabiegu zapłodnienia *in vitro*, jeśli nie znaleziono innej przyczyny niepowodzenia należy uwzględnić wpływ antagonistów wapnia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lerkanidypina ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Jednak z powodu możliwości wystąpienia zawrotów głowy, uczucia nadmiernego osłabienia, zmęczenia lub senności, w czasie leczenia lerkanidypiną należy zachować ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

U około 1,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Lercan obserwowano wystąpienie działań niepożądanych.

W tabeli podano częstość występowania działań niepożądanych, które pogrupowano według wpływu na układy i narządy zgodnie z klasyfikacją MedDRA i uszeregowano według częstości występowania: 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). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Jak pokazano w tabeli, w trakcie badań klinicznych najczęściej występowały następujące działania niepożądane: ból, zawroty głowy, obrzęki obwodowe, częstoskurcz, uczucie kołatania serca, uczucie uderzenia gorąca. Wszystkie z powyżej wymienionych działań niepożądanych występowało u mniej niż 1% pacjentów.

Klasyfikacja układów i narządów	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, bóle głowy	senność	omdlenie
Zaburzenia serca	tachykardia, kołatanie serca	dławica piersiowa	
Zaburzenia naczyniowe	nagłe zaczerwienienie skóry (zwłaszcza twarzy)		
Zaburzenia żołądka i jelit		ból brzucha, biegunka, niestrawność, nudności, wymioty	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		wielomocz	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	obrzęki obwodowe	osłabienie, zmęczenie	

Po wprowadzeniu lerkanidypiny do obrotu obserwowano następujące działania niepożądane występujące bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) w zgłoszeniach spontanicznych: przerost dziąseł, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, niedociśnienie tętnicze, zwiększona częstość oddawania moczu, bóle w klatce piersiowej.

Niektóre pochodne dihydropirydyny mogą w rzadkich przypadkach spowodować wystąpienie bólu w okolicy przedsercowej lub napadów dławicy piersiowej. Bardzo rzadko, u pacjentów z wcześniej rozpoznaną dławicą piersiową może wystąpić nasilenie i zwiększenie częstości występowania napadów bólów wieńcowych. W pojedynczych przypadkach może wystąpić zawał serca.

Lerkanidypina nie wpływa niekorzystnie na stężenie glukozy w krwi ani na stężenie lipidów w osoczu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu lerkanidypiny 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.

4.9 Przedawkowanie

Po wprowadzeniu produktu Lercan do obrotu zanotowano 3 przypadki przedawkowania (150 mg, 280 mg i odpowiednio 800 mg lerkanidypiny połkniętej w trakcie próby samobójczej).

Dawka	Objawy	Postępowanie	Rezultat
150 mg + niezdefiniowana ilość alkoholu	Senność	Płukanie żołądka Podawanie węgla aktywowanego	Powrót do zdrowia
280 mg + 5,6 mg moksonidyny	Wstrząs kardiogeny Ciężkie niedokrwienie mięśnia sercowego Umiarkowana niewydolność nerek	Duże dawki katecholamin Furosemid Glikozydy nasercowe Plazmafereza	Powrót do zdrowia
800 mg	Wymioty Obniżenie ciśnienia	Podawanie węgla medycznego Dopamina dożylnie	Powrót do zdrowia

Tak jak w przypadku innych pochodnych dihydropirydyny, można oczekiwać, że po przedawkowaniu wystąpi nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych, przejawiające się znacznym niedociśnieniem tętniczym i odruchową tachykardią. W przypadku ciężkiego niedociśnienia tętniczego, bradykardii i utraty przytomności należy rozpocząć leczenie objawowe, np. podając atropinę dożylnie w przypadku bradykardii.

W związku z długotrwałym działaniem farmakologicznym lerkanidypiny, ważne jest monitorowanie układu sercowo-naczyniowego u pacjentów po przedawkowaniu przez co najmniej 24 godziny. Brak informacji na temat skuteczności dializy. Ponieważ lerkanidypina jest substancją w dużym stopniu lipofilną, stężenie w osoczu nie odzwierciedla rzeczywistej ilości produktu w organizmie przez co dializa może okazać się nieskuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórczy antagoniści wapnia o dominującym działaniu naczyniowym, pochodne dihydropirydyny.
kod ATC: C08 CA13

Mechanizm działania

Lerkanidypina jest antagonistą wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny, hamującym przezbłonowy transport jonów wapnia do komórek serca i mięśni gładkich. Działanie hipotensyjne jest

wynikiem bezpośredniego działania rozkurczającego mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, co powoduje zmniejszenie całkowitego obwodowego oporu naczyniowego.

Działanie farmakodynamiczne

Pomimo krótkiego okresu półtrwania w surowicy krwi, lerkanidypina charakteryzuje się długotrwałym działaniem dzięki dużemu powinowactwu i rozpuszczalności w lipidach błon komórkowych. Nie działa inotropowo ujemnie, z powodu dużego powinowactwa do komórek mięśni gładkich naczyń.

Ponieważ działanie rozwija się stopniowo, u pacjentów leczonych produktem leczniczym Lercan rzadko występują objawy ostrego niedociśnienia tętniczego i odruchowej tachykardii.

Tak jak w przypadku innych asymetrycznych pochodnych 1,4– dihydropirydyny, działanie hipotensyjne lerkanidypiny jest wywołane głównie przez enancjomer (S).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Oprócz badań klinicznych, potwierdzających skuteczność produktu leczniczego Lercan w leczeniu łagodnego i umiarkowanego nadciśnienia tętniczego, przeprowadzono również niewielką, niekontrolowaną, randomizowaną próbę kliniczną leczenia pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym (średnia wartość $\pm$ SD rozkurczowego ciśnienia krwi $114,5 \pm 3,7$ mmHg). Badanie wykazało, że ciśnienie krwi zmniejszyło się do wartości prawidłowych u 40% z 25 badanych pacjentów po stosowaniu 20 mg lerkanidypiny raz na dobę i u 56% z 25 badanych pacjentów po stosowaniu 10 mg lerkanidypiny dwa razy na dobę.

W podwójnie ślepych, randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym z użyciem placebo, w którym brali udział pacjenci z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, produkt leczniczy Lercan skutecznie obniżał skurczowe ciśnienie krwi z początkowej wartości średniej $172,6 \pm 5,6$ mmHg do wartości $140,2 \pm 8,7$ mmHg.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lercan podany doustnie w jednorazowej dawce dobowej 10 mg lub 20 mg wchłania się całkowicie; maksymalne stężenie w surowicy krwi występuje po około 1,5 h – 3 h od przyjęcia dawki i wynosi odpowiednio $3,30$ ng/ml $\pm$ 2,09 SD i $7,66 \pm 5,90$ SD.

Dwa enancjomery lerkanidypiny mają podobne właściwości farmakokinetyczne: czas wystąpienia maksymalnego stężenia w surowicy krwi jest taki sam, maksymalne stężenie w surowicy krwi i pole powierzchni pod krzywą (AUC) są średnio 1,2 razy większe dla enancjomeru (S), okresy półtrwania w fazie eliminacji obu enancjomerów są niemal takie same. Nie obserwowano wzajemnej przemiany enancjomerów *in vivo*.

Z powodu nasilonego efektu pierwszego przejścia przez wątrobę, całkowita biodostępność produktu leczniczego Lercan podawanego w trakcie posiłków wynosi 10%, a biodostępność produktu przyjmowanego przez zdrowych ochotników na czczo jest trzykrotnie mniejsza.

Biodostępność lerkanidypiny zwiększa się 4-krotnie po zastosowaniu do 2 godzin po bogatotłuszczowym posiłku. Oznacza to, że Lercan należy przyjmować przed posiłkami.

Dystrybucja

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

Ponad 98% dawki wiąże się z białkami osocza. Ponieważ stężenie białek w osoczu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub wątroby jest zmniejszone, może nastąpić zwiększenie wolnej frakcji lerkanidypiny w osoczu krwi.

Metabolizm

Lerkanidypina jest metabolizowana przez zespół enzymów cytochromu CYP3A4. W moczu i kale nie stwierdza się obecności substancji wyjściowej. Lercan jest metabolizowany głównie do nieaktywnych metabolitów. Ponad 50% dawki jest wydalone z moczem.

Badania *in vitro* mikrosomów ludzkiej wątroby wykazały, że lerkanidypina w niewielkim stopniu hamuje aktywność enzymów CYP3A4 i CYP2D6, w stężeniach, odpowiednio, 160- i 40-krotnie większych niż stężenie produktu Lercan w osoczu po podaniu dawki 20 mg.

Ponadto badania interakcji u ludzi wykazały, że lerkanidypina nie wpływa na stężenie midazolamu w osoczu (substratu CYP3A4) lub metoprololu (typowego substratu CYP2D6). W związku z tym, nie należy oczekiwać wpływu produktu Lercan podawanego w zalecanych dawkach na metabolizm leków metabolizowanych przez układy enzymatyczne CYP3A4 i CYP2D6.

Eliminacja

Lerkanidypina jest eliminowana głównie na drodze biotransformacji w wątrobie.

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 8 do 10 h, działanie lecznicze trwa przez 24 godziny dzięki dużemu powinowactwu do lipidów błon komórkowych. Nie obserwowano kumulacji lerkanidypiny w czasie długotrwałego leczenia.

Linowość lub nielinowość

Stężenia lerkanidypiny w osoczu po podaniu doustnym nie są proporcjonalne do podanej dawki.

Po podaniu dawki 10, 20 lub 40 mg, maksymalne stężenia w osoczu zwiększyły się w stosunku 1:3:8, a pole powierzchni pod krzywą obrazującą zmianę stężeń w osoczu w czasie - w stosunku 1:4:18.

Wskazuje to na postępujące wysycanie metabolizmu pierwszego przejścia. Opisane wyniki wskazują, że biodostępność zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki.

Dodatkowe informacje o szczególnych grupach pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, właściwości farmakokinetyczne lerkanidypiny są podobne jak w populacji ogólnej; u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub poddawanych dializie obserwuje się większe stężenia lerkanidypiny w osoczu (o około 70%). U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby, całkowita biodostępność lerkanidypiny jest większa z powodu mniej nasilonego efektu pierwszego przejścia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania bezpieczeństwa stosowania przeprowadzone na zwierzętach, którym podawano dawki lecznicze, nie wykazały wpływu na autonomiczny układ nerwowy, ośrodkowy układ nerwowy ani na czynność układu pokarmowego.

Istotne działania, które obserwowano w długookresowych badaniach u szczurów i psów, były związane pośrednio lub bezpośrednio ze znanymi działaniami dużych dawek antagonistów wapnia i przeważnie odzwierciedlały nasiloną aktywność farmakodynamiczną.

Nie stwierdzono genotoksyczności i działania rakotwórczego lerkanidypiny.

Lerkanidypina nie wpływała na płodność i zdolność do rozrodu szczurów.

Nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów i królików, jednakże u szczurów, lerkanidypina podawana w dużych dawkach wywołała nieprawidłowości rozwoju zarodka przed i po zagnieżdżeniu, a także opóźnienie rozwoju płodu.

Lerkanidypiny chlorowodorek podawany w dużych dawkach (12 mg/kg mc./dobę) wywołuje dystocię (niepodatność) szyjki macicy w trakcie porodu.

Nie badano dystrybucji lerkanidypiny i (lub) jej metabolitów u ciężarnych samic, ani przenikania ich do mleka.

Nie badano toksyczności poszczególnych metabolitów lerkanidypiny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

<u>Rdzeń tabletki:</u>	laktoza jednowodna celuloza mikrokrystaliczna karboksymetyloskrobia sodowa (typ A) powidon K30 magnezu stearynian
------------------------	---

<u>Otoczka OPADRY OY-SR-6497:</u>	hypromeloza talk tytanu dwutlenek (E 171) makrogol 6000 żelaza tlenek żółty (E 172)
-----------------------------------	---

<u>Otoczka OPADRY 02F25077:</u>	hypromeloza talk tytanu dwutlenek (E 171) makrogol 6000 żelaza tlenek żółty (E 172)
---------------------------------	---

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.

14, 28, 35, 50, 56, 98 lub 100 tabletek powlekanych.

7, 14, 28, 35, 42, 50, 56, 98 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań .

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East
Ringaskiddy
Co. Cork
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21338
21339

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18/07/2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<http://www.urpl.gov.pl/>