

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pinecard, 10 mg, tabletki powlekane
Pinecard, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletki 10 mg

Jedna tabletka powlekana zawiera 10 mg lercanidypiny chlorowodorku (*Lercanidipini hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka powlekana zawiera 28,5 mg laktozy jednowodnej.

Tabletki 20 mg

Jedna tabletka powlekana zawiera 20 mg lercanidypiny chlorowodorku (*Lercanidipini hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka powlekana zawiera 57 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletki 10 mg

Żółta, okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana (o średnicy 6,5 mm), z rowkiem dzielącym po jednej stronie i oznaczeniem 'L' po drugiej stronie.

Tabletki 20 mg

Różowa, okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana (o średnicy 8,5 mm), z rowkiem dzielącym po jednej stronie i oznaczeniem 'L' po drugiej stronie.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie łagodnego do umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Droga podania: podanie doustne.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 10 mg doustnie, raz na dobę, co najmniej 15 minut przed posiłkiem. Dawkę tę

można zwiększyć do 20 mg na dobę, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.

Dawkę należy zwiększać stopniowo, gdyż może upłynąć około 2 tygodni, zanim produkt leczniczy osiągnie pełne działanie przeciwnadciśnieniowe.

U niektórych pacjentów, u których nie uzyskano kontroli nadciśnienia stosując jeden produkt leczniczy, korzystne może być dodanie produktu Pinocard do leku beta-adrenolitycznego (atenolol), moczopędnego (hydrochlorotiazyd) lub inhibitora konwertazy angiotensyny (kaptopryl lub enalapryl).

Ponieważ krzywa zależności reakcji klinicznej od dawki, początkowo stroma, osiąga plateau w zakresie dawek od 20 do 30 mg, jest mało prawdopodobne, aby zastosowanie większych dawek zwiększyło skuteczność leczenia, może za to zwiększyć ryzyko działań niepożądanych.

Osoby w podeszłym wieku

Wprawdzie ani dane farmakokinetyczne, ani doświadczenie kliniczne nie wskazują, aby u osób w podeszłym wieku była konieczna modyfikacja dawki dobowej, ale zaleca się szczególną ostrożność na początku leczenia pacjentów tej grupy wiekowej.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności lerkanidypiny u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Należy zachować szczególną ostrożność rozpoczynając leczenie u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Wprawdzie zalecany zwykle schemat dawkowania może być tolerowany przez pacjentów z tych grup, konieczna jest jednak ostrożność podczas zwiększania dawki do 20 mg na dobę. Działanie przeciwnadciśnieniowe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może być nasilone, dlatego należy rozważyć u nich dostosowanie dawkowania.

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

Sposób podawania

Środki ostrożności, które należy uwzględnić przed przygotowaniem lub podaniem produktu leczniczego:

- produkt leczniczy najlepiej podawać rano, co najmniej 15 minut przed śniadaniem;
- nie podawać produktu leczniczego z sokiem grejpfrutowym (patrz punkty 4.3 i 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną (lerkanidypinę), na którąkolwiek pochodną dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Kobiety w wieku rozrodczym, jeśli nie stosują skutecznej antykoncepcji.
- Zwężenie drogi odpływu krwi z lewej komory serca.
- Nieleczona zastoinowa niewydolność serca.
- Niestabilna dławica piersiowa.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby.
- Stosowanie przed upływem 1 miesiąca od zawału mięśnia sercowego.
- Jednoczesne stosowanie z:
 - silnymi inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5);
 - cyklosporyną (patrz punkt 4.5);
 - sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zespół chorego węzła zatokowego

Lerkanidypinę należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego (bez rozrusznika serca).

Zaburzenia czynności lewej komory i choroba niedokrwienna serca

Lerkanidypinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory, mimo że w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących hemodynamiki nie wykazano pogorszenia czynności komór serca. Istnieją dane wskazujące na możliwość zwiększania przez niektóre krótko działające pochodne dihydropirydyny ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Mimo że lerkanidypina jest lekiem długo działającym, należy u tych pacjentów zachować ostrożność.

Niektóre pochodne dihydropirydyny mogą rzadko wywołać ból w okolicy przedsercowej lub napad dławicy piersiowej. U pacjentów z dławicą piersiową bardzo rzadko napady te mogą występować częściej, trwać dłużej lub mieć większe nasilenie. W pojedynczych wypadkach może wystąpić zawał serca (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Należy zachować szczególną ostrożność rozpoczynając leczenie u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Wprawdzie zalecany zwykle schemat dawkowania może być tolerowany przez pacjentów z tych grup, konieczna jest jednak ostrożność podczas zwiększania dawki do 20 mg na dobę. Działanie przeciwnadciśnieniowe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może być nasilone, dlatego należy rozważyć u nich dostosowanie dawkowania.

Nie zaleca się stosowania lerkanidypiny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (GFR <30 ml/min), patrz punkt 4.2.

Alkohol

Podczas leczenia nie należy pić alkoholu, gdyż może on nasilać działanie leków przeciwnadciśnieniowych rozszerzających naczynia krwionośne (patrz punkt 4.5).

Dzieci i młodzież

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności lerkanidypiny u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Leki indukujące izoenzym CYP3A4

Leki indukujące izoenzym CYP3A4, takie jak leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina, karbamazepina) i ryfampicyna, mogą zmniejszać stężenie lerkanidypiny w osoczu i spowodować, że jej skuteczność będzie mniejsza od oczekiwanej (patrz punkt 4.5).

Pinecard zawiera laktozę i sól

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkce powlekanej, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

Inhibitory izoenzymu CYP3A4

Lerkanidypina jest metabolizowana z udziałem izoenzymu CYP3A4, dlatego stosowane jednocześnie z nią inhibitory i induktory aktywności CYP3A4 mogą wpływać na metabolizm i eliminację lerkanidypiny.

Należy unikać jednoczesnego podawania lerkanidypiny i inhibitorów izoenzymu CYP3A4 (takich jak ketokonazol, itraconazol, rytonawir, erytromycyna, troleandomycyna), patrz punkt 4.3. Badanie interakcji z zastosowaniem silnego inhibitora CYP3A4, ketokonazolu, wykazało znaczące zwiększenie stężenia lerkanidypiny w osoczu (15-krotne zwiększenie wartości AUC i 8-krotne zwiększenie $C_{\max}$ S-lerkanidypiny).

Cyklosporyna

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

Po jednoczesnym podaniu obserwowano zwiększenie stężenia w osoczu zarówno lerkanidypiny, jak i cyklosporyny. Badanie z udziałem młodych, zdrowych ochotników wykazało, że podanie cyklosporyny po 3 godzinach od podania lerkanidypiny nie zmienia stężenia lerkanidypiny w osoczu, podczas gdy wartość AUC cyklosporyny zwiększa się o 27%. Jednak po jednoczesnym podawaniu lerkanidypiny i cyklosporyny odnotowano 3-krotne zwiększenie stężenia lerkanidypiny w osoczu i zwiększenie AUC dla cyklosporyny o 21%.

Sok grejpfrutowy

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

Tak jak w przypadku innych pochodnych dihydropirydyny, sok grejpfrutowy hamuje metabolizm lerkanidypiny, powoduje to zwiększenie jej biodostępności ogólnoustrojowej i nasila działanie hipotensyjne.

Midazolam

U zdrowych osób w podeszłym wieku jednoczesne doustne stosowanie lerkanidypiny w dawce 20 mg i midazolamu zwiększało wchłanianie lerkanidypiny o około 40% i zmniejszało szybkość wchłaniania (wydłużenie $t_{\max}$ z 1,75 do 3 godzin). Stężenie midazolamu nie zmieniało się.

Substraty izoenzymu CYP3A4

Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania lerkanidypiny i innych substratów izoenzymu CYP3A4, takich jak terfenadyna, astemizol, leki przeciwartymiczne klasy III, takie jak amiodaron, chinidyna.

Leki indukujące izoenzym CYP3A4

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania lerkanidypiny i induktorów CYP3A4, takich jak leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina, karbamazepina) i ryfampicyna, ze względu na ryzyko osłabienia działania przeciwnadciśnieniowego. Należy częściej niż zwykle kontrolować ciśnienie tętnicze.

Metoprolol

Jednoczesne podawanie lerkanidypiny i metoprololu, beta-adrenolityku eliminowanego głównie przez wątrobę, nie zmieniło biodostępności metoprololu, ale spowodowało zmniejszenie o połowę biodostępności lerkanidypiny. Działanie to może być wynikiem zmniejszenia przez beta-adrenolityki przepływu krwi przez wątrobę, dlatego może występować również podczas stosowania innych leków z tej grupy. Lerkanidypinę można bezpiecznie stosować z lekami beta-adrenolitycznymi, ale może być konieczne dostosowanie jej dawki.

Fluoksetyna

Badanie interakcji z udziałem ochotników w wieku 65 ± 7 lat (średnia $\pm$ odchylenie standardowe), którym podawano fluoksetynę (inhibitor izoenzymów CYP2D6 i CYP3A4) nie wykazało istotnej klinicznie zmiany farmakokinetyki lerkanidypiny.

Cymetydyna

Jednoczesne podawanie cymetydyny w dawce dobowej 800 mg nie powoduje istotnych zmian stężenia lerkanidypiny w osoczu, ale większe dawki cymetydyny należy podawać ostrożnie ze względu na możliwość zwiększenia biodostępności i działania hipotensyjnego lerkanidypiny.

Digoksyna

U pacjentów długotrwale leczonych β -metylodigoksyną nie wykazano, aby jednoczesne podawanie 20 mg lerkanidypiny prowadziło do interakcji farmakokinetycznej. U zdrowych ochotników, którzy otrzymywali na czczo 20 mg lerkanidypiny, a następnie digoksynę, odnotowano zwiększenie C_{max} digoksyny średnio o 33% bez znaczącej zmiany wartości AUC i klirensu nerkowego. Pacjentów otrzymujących jednocześnie digoksynę i lerkanidypinę należy uważnie kontrolować, czy nie występują u nich kliniczne objawy toksycznego działania digoksyny.

Symwastatyna

Wielokrotne jednoczesne podawanie 20 mg lerkanidypiny i 40 mg symwastatyny nie zmieniało znacząco wartości AUC lerkanidypiny, zaś wartość AUC symwastatyny i jej czynnego metabolitu, β -hydroksykwasy, zwiększała się odpowiednio o 56% i 28%. Jest mało prawdopodobne, aby zmiany te miały jakieś znaczenie kliniczne. Nie przewiduje się również interakcji, gdy lerkanidypina jest podawana rano, a symwastatyna wieczorem (zgodnie z zaleconym sposobem podawania tych leków).

Warfaryna

Podawanie zdrowym ochotnikom na czczo 20 mg lerkanidypiny nie zmieniło właściwości farmakokinetycznych jednocześnie podawanej warfaryny.

Leki moczopędne i inhibitory ACE

Lerkanidypinę można bezpiecznie stosować z lekami moczopędnymi i inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE).

Alkohol

W trakcie stosowania lerkanidypiny nie należy pić alkoholu. Alkohol może nasilać działanie leku przeciwnadciśnieniowego rozszerzającego naczynia krwionośne (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane z badań na zwierzętach nie wskazują, aby lerkanidypina działała teratogenicznie na szczury i króliki; nie wykazano również wpływu na rozmnażanie u szczurów. Mimo to, ze względu na brak danych klinicznych dotyczących stosowania lerkanidypiny u kobiet w ciąży i karmiących piersią, a także ze względu na stwierdzone u zwierząt działanie teratogenne innych pochodnych dihydropirydyny, lerkanidypiny nie należy stosować ani w okresie ciąży, ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lerkanidypina i (lub) jej metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka i niemowlęcia. Stosowanie lerkanidypiny w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących lerkanidypiny. U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia opisywano odwracalne zmiany biochemiczne w obrębie główki plemnika, które mogą upośledzać zapłodnienie. W przypadkach niepowodzenia powtarzanych zabiegów zapłodnienia *in vitro* i braku innego wyjaśnienia, należy rozważyć jako przyczynę stosowanie antagonistów wapnia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lerkanidypina ma nieznaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak zachować ostrożność ze względu na możliwość wystąpienia zawrotów głowy, osłabienia, zmęczenia i (rzadko) senności.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wystąpiły u około 1,8% leczonych pacjentów.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane uszeregowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością: 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 ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości obserwowane działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Jak wynika z tabeli, działaniami niepożądanymi notowanymi najczęściej (ale każde z nich u mniej niż 1% pacjentów) w trakcie kontrolowanych badań klinicznych były: ból głowy, zawroty głowy, obrzęki obwodowe, tachykardia, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często Rzadko Bardzo rzadko	zawroty głowy; ból głowy senność omdlenie
Zaburzenia serca	Niezbyt często Rzadko	tachykardia; kołatanie serca dławica piersiowa
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy)
Zaburzenia żołądka i jelit	Rzadko	ból brzucha; biegunka; niestrawność; nudności; wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	wielomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często Rzadko	obrzęki obwodowe astenia; zmęczenie

Po wprowadzeniu lerkanidypiny do obrotu bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) zgłaszano spontanicznie następujące działania niepożądane: przerost dziąseł, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, niedociśnienie tętnicze, zwiększoną częstość oddawania moczu i ból w klatce piersiowej.

Niektóre pochodne dihydropirydyny mogą w rzadkich przypadkach wywołać ból w okolicy przedsercowej lub napad dławicy piersiowej. U pacjentów z dławicą piersiową bardzo rzadko napady te mogą występować częściej, trwać dłużej lub mieć większe nasilenie. W pojedynczych wypadkach może wystąpić zawał serca.

Wydaje się, że lerkanidypina nie wpływa niekorzystnie na stężenie glukozy lub stężenie lipidów we 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

4.9 Przedawkowanie

Po wprowadzeniu lerkanidypiny do obrotu odnotowano przypadki przedawkowania (od 40 mg do 800 mg lerkanidypiny, w tym przyjętej w celach samobójczych).

Objawy

Tak jak w przypadku innych pochodnych dihydropirydyny można spodziewać się, że przedawkowanie spowoduje nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych. Do objawów przedawkowania należy znaczne niedociśnienie tętnicze i odruchowa tachykardia.

Leczenie

W razie ciężkiego niedociśnienia tętniczego, bradykardii i utraty przytomności pomocne może być leczenie podtrzymujące układ krążenia z dożylnym podaniem atropiny w przypadku bradykardii.

Ze względu na długotrwałe działanie farmakologiczne lerkanidypiny, bardzo ważne jest, aby co najmniej przez 24 godziny monitorować czynność układu krążenia pacjenta, który przedawkował lek. Nie ma informacji o użyteczności dializy. Ponieważ substancja czynna jest wysoce lipofilna, jej stężenie w osoczu nie będzie najpewniej wskaźnikiem okresu ryzyka, a dializa może nie być skuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórczy antagoniści wapnia o dominującym działaniu naczyniowym – pochodne dihydropirydyny
Kod ATC: C08CA13

Mechanizm działania

Lerkanidypina jest antagonistą wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny, hamującym przezłonowy napływ jonów wapnia do komórek serca i mięśni gładkich. Mechanizm jej działania przeciwnadciśnieniowego polega na bezpośrednim działaniu rozkurczającym mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, co powoduje zmniejszenie całkowitego obwodowego oporu naczyniowego.

Działania farmakodynamiczne

Mimo krótkiego farmakokinetycznego okresu półtrwania w osoczu, lerkanidypina wykazuje długotrwałe działanie przeciwnadciśnieniowe dzięki dużemu współczynnikowi dyfuzji błonowej i nie wykazuje ujemnego działania inotropowego dzięki dużej wybiórczości wobec naczyń.

Ponieważ rozszerzenie naczyń krwionośnych powodowane przez lerkanidypinę rozwija się stopniowo, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym rzadko występuje ostre niedociśnienie tętnicze z odruchową tachykardią.

Tak jak w przypadku innych asymetrycznych pochodnych 1,4-dihydropirydyny, za przeciwnadciśnieniowe działanie lerkanidypiny odpowiedzialny jest głównie enancjomer (S).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Oprócz badań klinicznych mających na celu potwierdzenie stosowania w określonych wskazaniach, również niewielkie i niekontrolowane, ale randomizowane badanie kliniczne z udziałem pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie rozkurczowe $114,5 \pm 3,7$ mmHg [średnia $\pm$ OS]) wykazało normalizację ciśnienia krwi u 40% z 25 pacjentów otrzymujących 20 mg lerkanidypiny raz na dobę i u 56% z 25 pacjentów otrzymujących 10 mg lerkanidypiny dwa razy na dobę. W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą, w którym uczestniczyli pacjenci z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, lerkanidypina skutecznie

zmniejszała skurczowe ciśnienie krwi ze średniego początkowego $172,6 \pm 5,6$ mmHg do wartości $140,2 \pm 8,7$ mmHg.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lerkanidypina podana doustnie w dawce 10 mg lub 20 mg wchłania się całkowicie, a maksymalne stężenie w osoczu (odpowiednio $3,30 \text{ ng/ml} \pm 2,09$ OS i $7,66 \pm 5,90$ OS) osiąga po upływie około 1,5 do 3 godzin od przyjęcia dawki.

Oba enancjomery lerkanidypiny mają zbliżony profil stężenia w osoczu: czas do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu oraz okres półtrwania w fazie eliminacji są takie same, a maksymalne stężenie w osoczu i wartość AUC są średnio 1,2-krotnie większe dla enancjomeru (S). W warunkach *in vivo* nie obserwowano wzajemnej przemiany enancjomerów.

Ze względu na znaczny efekt pierwszego przejścia przez wątrobę, całkowita biodostępność lerkanidypiny podawanej doustnie w trakcie lub po posiłku wynosi około 10%, zaś u zdrowych ochotników zmniejsza się do 1/3 tej wartości po przyjęciu na czczo.

Biodostępność lerkanidypiny podanej doustnie zwiększa się 4-krotnie po zastosowaniu do 2 godzin po posiłku z dużą zawartością tłuszczu. Dlatego lerkanidypinę należy przyjmować przed posiłkiem.

Dystrybucja

Przemieszczenie lerkanidypiny z osocza do tkanek i narządów jest szybkie i rozległe.

Lerkanidypina wiąże się z białkami osocza w ponad 98%. Ponieważ stężenie białek w osoczu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby jest zmniejszone, zwiększyć się może stężenie wolnej frakcji lerkanidypiny.

Metabolizm

Lerkanidypina podlega znaczącemu metabolizmowi przez izoenzym CYP3A4. W moczu i kale nie stwierdza się obecności związku macierzystego. Lerkanidypina jest przekształcana głównie do nieczynnych metabolitów, a około 50% dawki zostaje wydalone w moczu.

W badaniach *in vitro* mikrosomów ludzkiej wątroby wykazano pewne hamowanie aktywności izoenzymów CYP3A4 i CYP2D6 przez lerkanidypinę w stężeniach, odpowiednio, 160- i 40-krotnie większych niż maksymalne stężenie w osoczu uzyskiwane po podaniu dawki 20 mg.

Ponadto badania interakcji u ludzi wykazały, że lerkanidypina nie zmienia stężenia ani midazolamu (typowego substratu CYP3A4), ani metoprololu (typowego substratu CYP2D6) w osoczu. Dlatego nie jest spodziewane zahamowanie przez lerkanidypinę w dawkach leczniczych metabolizmu leków metabolizowanych przez izoenzymy CYP3A4 i CYP2D6.

Wydalenie

Lerkanidypina jest eliminowana głównie drogą metabolizmu.

Obliczony średni końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 8 do 10 godzin, a działanie lecznicze trwa przez 24 godziny dzięki dużemu powinowactwu do lipidów błon komórkowych. Po wielokrotnym dawkowaniu nie stwierdzono kumulacji lerkanidypiny.

Liniiowość i nieliniowość

Podana doustnie lerkanidypina osiąga stężenie w osoczu nieproporcjonalne do dawki (kinetyka nieliniowa). Po podaniu 10, 20 lub 40 mg stosunek uzyskanych maksymalnych stężeń w osoczu wynosił 1:3:8, a stosunek wartości AUC 1:4:18, co wskazuje na postępujące wysycenie metabolizmu pierwszego przejścia. Zgodnie z tym, dostępność zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

Wykazano, że u osób w podeszłym wieku i u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby lub nerek właściwości farmakokinetyczne lerkanidypiny są podobne do obserwowanych w populacji ogólnej. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub poddawanych dializoterapii stwierdza się większe stężenia lerkanidypiny w osoczu (o około 70%). Ponieważ lerkanidypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie, u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby ogólnoustrojowa biodostępność lerkanidypiny może być zwiększona.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Farmakologiczne badania bezpieczeństwa stosowania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały, aby lerkanidypina w dawkach przeciwnadciśnieniowych wpływała na autonomiczny układ nerwowy, ośrodkowy układ nerwowy lub na czynność układu pokarmowego.

Istotne działania obserwowane podczas długotrwałych badań na szczurach i psach były pośrednio lub bezpośrednio związane ze znanymi działaniami dużych dawek antagonistów wapnia i przeważnie odpowiadały nasilonej aktywności farmakodynamicznej.

Nie stwierdzono działania genotoksycznego ani rakotwórczego lerkanidypiny.

Lerkanidypina nie wpływała na płodność i zdolność do rozrodu szczurów.

Nie stwierdzono działania teratogennego lerkanidypiny u szczurów i królików, ale duże jej dawki powodowały u szczurów utratę zarodków przed i po zagnieżdżeniu, a także opóźnienie rozwoju płodów.

Lerkanidypiny chlorowodorek podawany w dużych dawkach (12 mg/kg mc./dobę) w trakcie porodu wywołuje dystocję.

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

Nie przeprowadzono osobnych badań toksyczności metabolitów lerkanidypiny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Magnezu stearynian
Powidon K-29/32
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna

Otoczka

Tabletki 10 mg
Makrogol 3350
Alkohol poliwinylowy, częściowo hydrolizowany
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Tabletki 20 mg
Makrogol 3350
Alkohol poliwinylowy, częściowo hydrolizowany
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane pakowane są w blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium i umieszczane w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

Tabletki 10 mg: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 98 lub 100 tabletek powlekanych.

Tabletki 20 mg: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 98 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tabletki 10 mg	Pozwolenie nr 22460
Tabletki 20 mg	Pozwolenie nr 22461

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.05.2015 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02.07.2019 r.

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

16.12.2019 r.