

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

2021-02-22
Sprawdzono
pod względem merytorycznym

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lerakta, 10 mg, tabletki powlekane

Lerakta, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lerakta, 10 mg, tabletki powlekane

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 30 mg laktozy jednowodnej.

Lerakta, 20 mg, tabletki powlekane

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 60 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Lerakta, 10 mg, tabletki powlekane

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

Lerakta, 20 mg, tabletki powlekane

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

Linia podziału na tabletki 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 Lerakta jest wskazany w leczeniu łagodnego do umiarkowanego nadciśnienia tętniczego samoistnego u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie, 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 niektórych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane podczas stosowania leku przeciwnadciśnieniowego w monoterapii, korzystne może być dodanie lerkandypiny do leczenia beta-adrenolitykami (atenolol), lekami moczopędnymi (hydrochlorotiazyd) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (kaptopryl lub enalapryl).

Ponieważ krzywa zależności reakcji od dawki jest stroma i osiąga stałą w zakresie dawek 20 - 30 mg, jest mało prawdopodobne, aby zastosowanie większych dawek zwiększało skuteczność leczenia, natomiast może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Chociaż dane z badań farmakokinetycznych i doświadczenie kliniczne wskazują, że nie jest konieczne dostosowanie dawki dobowej, należy zachować szczególną ostrożność podczas rozpoczynania leczenia pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności lerkandypiny chlorowodoru u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Należy zachować szczególną ostrożność podczas rozpoczynania leczenia u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Mimo że u tych pacjentów można stosować zazwyczaj zalecane dawki, należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki do 20 mg na dobę. Przeciwnadciśnieniowe działanie może być nasilone u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy rozważyć dostosowanie dawkowania.

Stosowanie produktu Lerakta u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 30 ml/min), w tym u pacjentów poddawanych dializoterapii jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Sposób podawania

Środki ostrożności przed przyjęciem produktu leczniczego:

- produkt najlepiej przyjmować rano, co najmniej 15 minut przed śniadaniem,
- podczas leczenia nie należy pić soku grejpfrutowego (patrz punkty 4.3 i 4.5)

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Zwężenie drogi odpływu krwi z lewej komory serca.
- Nieleczona zastoinowa niewydolność serca.
- Niestabilna dławica piersiowa lub świeży zawał mięśnia sercowego (okres 1 miesiąca od jego wystąpienia).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (GFR < 30 ml/min), w tym pacjenci poddawani dializoterapii.
- Jednoczesne stosowanie z:
 - silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (patrz punkt 4.5);
 - cyklosporyną (patrz punkt 4.5);
 - grejpfrutem i sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zespół chorego węzła zatokowego

Należy zachować ostrożność podczas stosowania lerkanidypiny u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego (jeśli pacjent nie ma wszczepionego stymulatora serca).

Zaburzenia czynności lewej komory serca

Mimo że w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących hemodynamiki nie stwierdzono wpływu lerkanidypiny na czynność komór serca, lerkanidypinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory serca.

Choroba niedokrwienna serca

Istnieją doniesienia, że niektóre pochodne dihydropirydyny o krótkim działaniu mogą zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Mimo że lerkanidypina jest substancją długodziałającą, w przypadku tych pacjentów należy zachować ostrożność.

Dławica piersiowa

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 zwiększenie częstości, wydłużenie czasu trwania i nasilenie napadów dławicowych. Obserwowano pojedyncze przypadki zawału mięśnia sercowego (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Należy zachować szczególną ostrożność podczas rozpoczynania leczenia u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Mimo że u tych pacjentów można zazwyczaj stosować zwykłą dawkę, należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki do 20 mg na dobę.

Działanie przeciwnadciśnieniowe może być nasilone u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy rozważyć dostosowanie dawkowania.

Stosowanie lerkanidypiny jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 30 ml/min), w tym u pacjentów poddawanych hemodializoterapii (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Dializa otrzewnowa

Stosowanie lerkanidypiny u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej powoduje występowanie mętnego płynu odprowadzanego z otrzewnej. Zmętnienie wynika ze zwiększonego stężenia triglicerydów w płynie odprowadzanym z otrzewnej. Chociaż mechanizm powstawania jest nieznanym, zmętnienie ustępuje niedługo po zaprzestaniu stosowania lerkanidypiny. Istotne jest prawidłowe rozpoznanie tego stanu, ponieważ zmętnienie płynu odprowadzanego z otrzewnej może zostać mylnie rozpoznane jako zakaźne zapalenie otrzewnej i w konsekwencji prowadzić do niepotrzebnej hospitalizacji i zastosowania empirycznej antybiotykoterapii.

Induktory CYP3A4

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

Alkohol

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

Produkt Lerakta zawiera laktozę i sól

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Dzieci i młodzież

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lerkanidypiny u dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane

Inhibitory CYP3A4

Wiadomo, że lerkanidypina jest metabolizowana przez enzym CYP3A4, dlatego inhibitory CYP3A4 podawane jednocześnie z lerkanidypiną mogą wpływać na jej metabolizm i eliminację. W badaniu interakcji z silnym inhibitorem CYP3A4, ketokonazolem, wykazano znaczne zwiększenie stężenia lerkanidypiny w osoczu (15-krotne zwiększenie AUC i 8-krotne zwiększenie C_{max} dla eutomeru S-lerkanidypiny).

Należy unikać jednoczesnego podawania lerkanidypiny z inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazolem, itrakonazolem, rytonawirem, erytromycyną, troleandomycyną, klarytromycyną) (patrz punkt 4.3).

Cyklosporyna

Po jednoczesnym podaniu lerkanidypiny i cyklosporyny obserwowano zwiększenie stężeń obu substancji w osoczu. W badaniu z udziałem młodych, zdrowych ochotników wykazano, że w przypadku podania cyklosporyny po 3 godzinach od przyjęcia lerkanidypiny, stężenie lerkanidypiny nie zmienia się, podczas gdy AUC dla cyklosporyny zwiększa się o 27%. Jednakże jednoczesne podawanie lerkanidypiny i cyklosporyny powodowało 3-krotne zwiększenie stężenia lerkanidypiny w osoczu i 21% zwiększenie AUC dla cyklosporyny.

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

Grejpfruty lub sok grejpfrutowy

Podobnie jak w przypadku innych pochodnych dihydropirydyny, grejpfruty i sok grejpfrutowy spowalniają metabolizm lerkanidypiny, zwiększają jej biodostępność i nasilają działanie hipotensyjne. Podczas stosowania lerkanidypiny nie należy jeść grejpfrutów ani pić soku grejpfrutowego (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie niezalecane

Induktory CYP3A4

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania lerkanidypiny i substancji indukujących izoenzym CYP3A4, takich jak leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina, fenobarbital, karbamazepina) i ryfampicyna, ponieważ działanie przeciwnadciśnieniowe może ulec osłabieniu. Należy częściej kontrolować ciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4).

Alkohol

Należy unikać picia alkoholu, ponieważ może on nasilać działanie rozszerzające naczynia leków przeciwnadciśnieniowych (patrz punkt 4.4).

Środki ostrożności oraz informacje dotyczące dostosowania dawki

Substraty CYP3A4

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

Midazolam

Podczas jednoczesnego, doustnego stosowania lerkanidypiny w dawce 20 mg i midazolamu u ochotników w podeszłym wieku stwierdzono zwiększenie wchłaniania lerkanidypiny (o około 40%) i zmniejszenie szybkości wchłaniania (wydłużenie t_{max} z 1,75 do 3 godzin). Stężenie midazolamu nie uległo zmianie.

Metoprolol

Podczas jednoczesnego podawania lerkanidypiny z metoprololem, beta-adrenolitykiem, eliminowanym głównie przez wątrobę, biodostępność metoprololu nie uległa zmianie, natomiast lerkanidypiny zmniejszyła się o 50%. To działanie może być spowodowane zmniejszeniem przepływu krwi przez wątrobę, wywołanym przez beta-adrenolityki i może występować podczas stosowania innych leków z tej grupy. Lerkanidypinę można więc bezpiecznie stosować z beta-adrenolitykami, ale może być konieczne dostosowanie jej dawki.

Digoksyna

Jednoczesne podawanie lerkanidypiny w dawce 20 mg pacjentom długotrwale leczonym β -metylodigoksyną nie wykazało interakcji farmakokinetycznych. Jednakże obserwowano zwiększenie C_{max} digoksyny średnio o 33%, podczas gdy AUC i klirens nerkowy nie zmieniły się w sposób znaczący. Należy uważnie obserwować pacjentów leczonych jednocześnie digoksyną i lerkanidypiną, aby nie przeoczyć objawów toksycznego działania digoksyny.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Fluoksetyna

Badania dotyczące interakcji z fluoksetyną (inhibitorem CYP2D6 i CYP3A4), przeprowadzone z udziałem ochotników w wieku 65 ± 7 lat (średnia \pm odchylenie standardowe) nie wykazały istotnej klinicznie zmiany właściwości farmakokinetycznych lerkanidypiny.

Cymetydyna

Jednoczesne podawanie cymetydyny w dawce 800 mg na dobę nie powoduje istotnych zmian stężenia lerkanidypiny w osoczu krwi, ale w przypadku większych dawek wymagana jest ostrożność, ponieważ może zwiększyć się biodostępność i nasilić działanie hipotensyjne lerkanidypiny.

Symwastatyna

Podczas wielokrotnego, jednoczesnego podawania lerkanidypiny w dawce 20 mg i symwastatyny w dawce 40 mg, AUC dla lerkanidypiny nie uległo znacznej modyfikacji, natomiast AUC dla symwastatyny zwiększyło się o 56%, a dla jej czynnego metabolitu, β -hydroksykwasu o 28%. Jest mało prawdopodobne, aby te zmiany miały znaczenie kliniczne. Nie przewiduje się interakcji, jeśli lerkanidypina jest podawana rano, a symwastatyna wieczorem, tak jak jest to zalecane w sposobie podawania obu leków.

Leki moczopędne i inhibitory ACE

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

Inne produkty lecznicze wpływające na ciśnienie tętnicze

Tak jak w przypadku wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, może wystąpić nasilenie działania hipotensyjnego, jeśli lerkanidypina jest stosowana z innymi produktami leczniczymi, mającymi wpływ na ciśnienie tętnicze, takimi jak alfa-adrenolityki stosowane w leczeniu objawów związanych z zaburzeniami układu moczowego, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki.

Natomiast jednoczesne stosowanie z kortykosteroidami może prowadzić do osłabienia działania hipotensyjnego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania lerkanidypiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego (patrz punkt 5.3), natomiast stwierdzono takie działanie dla innych pochodnych dihydropirydyny. Nie zaleca się stosowania lerkanidypiny u kobiet w ciąży oraz kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy lerkanidypina i (lub) jej metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka/niemowlęcia. Lerkanidypiny nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu lerkanidypiny na płodność. U niektórych 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 wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak zachować ostrożność, ponieważ mogą wystąpić zawroty głowy, osłabienie, zmęczenie i rzadko senność.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania lerkanidypiny w dawce 10-20 mg raz na dobę było oceniane w podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo (1200 pacjentów otrzymywało lerkanidypinę, a 603 pacjentów otrzymywało placebo) oraz w długoterminowych badaniach, z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną oraz badaniach bez grupy kontrolnej, w których wzięło udział łącznie 3676 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, otrzymujących lerkanidypinę.

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu były: obrzęki obwodowe, ból głowy, nagłe zaczerwienienie skóry, zwłaszcza twarzy i szyi, tachykardia i kołatanie serca.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane, obserwowane podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu lerkanidypiny do obrotu, których występowanie ma związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem lerkanidypiny, pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i następującej 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 ($< 1/10\ 000$); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania obserwowane działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy	Senność, omdlenie	
Zaburzenia serca	Tachykardia, kołatanie serca		Dławica piersiowa	
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie skóry, np. twarzy	Niedociśnienie tętnicze		
Zaburzenia żołądka i jelit		Niestrawność, nudności, ból w nadbrzuszu	Wymioty, biegunka	Przerost dziąseł ¹ , mętnienie płynu odprowadzanego podczas dializy otrzewnowej ¹
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych w osoczu ¹
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, świąd	Pokrzywka	Obrzęk naczynioruchowy ¹
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Wielomocz	Częste oddawanie moczu	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu	Obrzęki obwodowe	Oslabienie, zmęczenie	Ból w klatce piersiowej	

¹ działania niepożądane ze spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu lerkanidypiny do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo częstość występowania obrzęków obwodowych wynosiła 0,9% w grupie przyjmującej lerkanidypinę w dawce 10-20 mg i 0,83% w grupie przyjmującej placebo. Częstość ta zwiększyła się do 2% w całej badanej populacji, w tym w długoterminowych badaniach klinicznych.

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

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 zwiększenie częstości występowania, wydłużenie czasu trwania lub nasilenie napadów dławicowych. Obserwowano pojedyncze przypadki zawału mięśnia sercowego.

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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Po wprowadzeniu lerkanidypiny do obrotu odnotowano przypadki przedawkowania w zakresie dawek od 30 mg-40 mg do 800 mg, w tym zgłoszenia o próbie samobójczej.

Objawy

Tak jak w przypadku innych pochodnych dihydropirydyny, przedawkowanie lerkanidypiny powoduje nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych ze znacznym niedociśnieniem tętniczym i odruchową tachykardią. Jednak, w przypadku bardzo dużych dawek, selektywność obwodowa może zostać utracona, prowadząc do bradykardii i ujemnego działania inotropowego. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z przypadkami przedawkowania były: niedociśnienie tętnicze, zawroty głowy, ból głowy i kołatanie serca.

Postępowanie

Klinicznie istotne niedociśnienie tętnicze wymaga czynnego podtrzymywania czynności układu sercowo-naczyniowego, w tym monitorowania czynności serca i płuc, uniesienia kończyn oraz kontrolowania objętości krwi krążącej i ilości oddawanego moczu. Ze względu na przedłużone działanie farmakologiczne lerkanidypiny, konieczne jest monitorowanie układu sercowo-naczyniowego pacjenta, przez co najmniej 24 godziny. Ze względu na duży stopień wiązania lerkanidypiny z białkami, dializa nie będzie prawdopodobnie skuteczna. Należy szczególnie uważnie obserwować pacjentów, u których podejrzewa się zatrucie umiarkowane do ciężkiego.

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 mięśnia serca i mięśni gładkich naczyń. Mechanizm jej działania przeciwnadciśnieniowego jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczającego mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, co powoduje zmniejszenie całkowitego obwodowego oporu naczyniowego.

Działanie farmakodynamiczne

Pomimo krótkiego farmakokinetycznego okresu półtrwania w osoczu, lerkanidypina wykazuje przedłużone działanie przeciwnadciśnieniowe dzięki dużemu współczynnikowi podziału błonowego oraz nie wykazuje ujemnego działania inotropowego, z powodu dużej selektywności naczyniowej.

Ponieważ rozszerzenie naczyń, 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, działanie przeciwnadciśnieniowe lerkanidypiny jest wywołane głównie przez (S)-enancjomer.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania lerkanidypiny w dawce 10-20 mg raz na dobę było oceniane w podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo (1200 pacjentów otrzymywało lerkanidypinę, a 603 pacjentów otrzymywało placebo) oraz w długoterminowych badaniach klinicznych, z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną oraz badaniach bez grupy kontrolnej, w których wzięło udział łącznie 3676 pacjentów.

Większość badań klinicznych została przeprowadzona z udziałem pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym pierwotnym (w tym pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z cukrzycą), którzy otrzymywali lerkanidypinę w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorami ACE, lekami moczopędnymi lub beta-adrenolitykami.

Oprócz badań klinicznych przeprowadzonych w celu potwierdzenia wskazań terapeutycznych, również w niewielkim, niekontrolowanym, ale randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym (średnia wartość \pm SD rozkurczowego ciśnienia tętniczego $114,5 \pm 3,7$ mmHg) wykazano, że ciśnienie tętnicze zmniejszyło się do wartości prawidłowych u 40% z 25 pacjentów przyjmujących lerkanidypinę w dawce 20 mg raz na dobę i u 56% z 25 pacjentów przyjmujących lerkanidypinę w dawce 10 mg dwa razy na dobę. W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, lerkanidypina skutecznie obniżała skurczowe ciśnienie tętnicze z początkowych średnich wartości $172,6 \pm 5,6$ mmHg do wartości $140,2 \pm 8,7$ mmHg.

Nie przeprowadzono badań klinicznych u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym 10-20 mg lerkanidypiny jest ona całkowicie wchłaniana i osiąga maksymalne stężenie w osoczu odpowiednio $3,3$ ng/ml \pm $2,09$ i $7,66$ ng/ml \pm $5,9$ występujące po około 1,5-3 godzin po podaniu.

Dwa enancjomery lerkanidypiny wykazują podobny profil 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.

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 osiągnięte 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.

Liniowość lub nieliniowość

Stężenie lerkanidypiny w osoczu po podaniu doustnym lerkanidypiny chlorowodoru nie jest wprost proporcjonalne do podanej dawki (kinetyka nieliniowa). Po podaniu dawki 10, 20 lub 40 mg, maksymalne, obserwowane stężenia w osoczu były w stosunku 1:3:8, a pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu do czasu (AUC) w stosunku 1:4:18, co wskazuje na postępujące wysycanie metabolizmu pierwszego przejścia. Zgodnie z tym, dostępność zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, właściwości farmakokinetyczne lerkanidypiny są podobne jak w populacji ogólnej; u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub poddawanych dializoterapii obserwuje się większe stężenie lerkanidypiny w osoczu (o około 70%). U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby, ogólnoustrojowa biodostępność lerkanidypiny może być zwiększona, ponieważ lek jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie.

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 rozmnażanie nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Badania bezpieczeństwa farmakologicznego, przeprowadzone na zwierzętach, nie wykazały wpływu na autonomiczny układ nerwowy, ośrodkowy układ nerwowy ani na czynność układu pokarmowego, w dawkach przeciwnadciśnieniowych.

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

Lerkanidypina nie wykazywała działania genotoksycznego ani rakotwórczego.

Podawanie lerkanidypiny nie wpływało na płodność i zdolność do rozrodu szczurów.

Nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów i królików, jednakże u szczurów lerkanidypina podawana w dużych dawkach wywołała straty przed- i poimplantacyjne oraz opóźnienie rozwoju płodu.

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

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

Nie przeprowadzono osobnych badań toksyczności metabolitów lerkanidypiny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Magnezu stearynian

Powidon (K30)

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna (PH-101)

Skład otoczki

Lerakta 10 mg, tabletki powlekane:

Makrogol 3350

Alkohol poliwinylowy

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Lerakta 20 mg, tabletki powlekane:

Makrogol 3350

Alkohol poliwinylowy

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

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC/PVDC zawierające po 28 lub 56 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lerakta, 10 mg, tabletki powlekane

Pozwolenie nr 26307

Lerakta, 20 mg, tabletki powlekane

Pozwolenie nr 26308

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.03.2021r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.03.2021r.