

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jospiten, 10 mg, tabletki powlekane
Jospiten, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jospiten, 10 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg lerkanidypiny chlorowodoru, co odpowiada 9,4 mg lerkanidypiny.

Jospiten, 20 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg lerkanidypiny chlorowodoru, co odpowiada 18,8 mg lerkanidypiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Jospiten, 10 mg, tabletki powlekane
Żółte, okrągłe (o średnicy 6,5 mm), obustronnie wypukłe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.
Linia podziału na tabletkę jedynie ułatwia jej przełamanie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

Jospiten, 20 mg, tabletki powlekane
Różowe, okrągłe (o średnicy 8,5 mm), obustronnie wypukłe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.
Linia podziału na tabletkę jedynie ułatwia jej przełamanie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Jospiten, tabletki powlekane jest wskazany u dorosłych w leczeniu łagodnego do umiarkowanego pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to 10 mg doustnie raz na dobę, co najmniej 15 minut przed posiłkami, dawka może zostać zwiększona do 20 mg, w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Dawkę należy zwiększać stopniowo, ponieważ maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe może wystąpić w ciągu około 2 tygodni.

U niektórych osób, u których podczas stosowania jednego leku przeciwnadciśnieniowego ciśnienie nie jest odpowiednio kontrolowane, korzystne może okazać się dodatkowe podawanie lerkanidypiny,

oprócz beta-adrenolityku (atenololu), leku moczopędnego (hydrochlorotiazydu) lub inhibitora konwertazy angiotensyny (kaptopryl lub enalapryl).

Ponieważ krzywa zależności odpowiedzi od dawki jest stroma i osiąga stałą w zakresie dawek 20-30 mg, jest mało prawdopodobne, że skuteczność będzie większa podczas stosowania większych dawek, podczas gdy działania niepożądane mogą się nasilić.

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności lerkanidypiny chlorowodorku u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Rozpoczynając leczenie u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, zalecane jest zachowanie szczególnej ostrożności. Chociaż w tych grupach pacjentów zwykle zalecany schemat dawkowania może być tolerowany, należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki do 20 mg na dobę. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby działanie przeciwnadciśnieniowe może się nasilić, dlatego należy rozważyć dostosowanie dawkowania.

Nie należy stosować lerkanidypiny chlorowodorku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 30$ mL/minutę), w tym u pacjentów poddawanych dializie (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Sposób podawania

Tabletki powlekane najlepiej połykać w całości, popijając odpowiednią ilością płynu (np. jedną szklanką wody).

Środki ostrożności, które należy podjąć przed zastosowaniem produktu leczniczego:

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca.
- Nieleczona zastoinowa niewydolność serca.
- Niestabilna dławica piersiowa lub przebyty niedawno (w ciągu 1 miesiąca) zawał mięśnia sercowego.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek ($GFR < 30$ mL/minutę), w tym pacjenci dializowani.
- Jednoczesne stosowanie z:
 - silnymi inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5),
 - cyklosporyną (patrz punkt 4.5),
 - grejpfrutami lub sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zespół chorego węzła zatokowego

Lerkanidypinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego bez wszczepionego stymulatora serca.

Zaburzenia czynności lewej komory

Chociaż kontrolowane badania dotyczące hemodynamiki nie wykazały wpływu na czynność lewej komory serca, należy zachować ostrożność także u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory serca.

Choroba niedokrwienna serca

Uważa się, że niektóre krótko działające dihydropirydyny mogą mieć wpływ na zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Pomimo tego, że lerkanidypina jest produktem leczniczym długo działającym, u tych pacjentów należy zachować ostrożność.

Niektóre dihydropirydyny mogą rzadko prowadzić do bólu w okolicy przedsercowej lub dławicy piersiowej. Bardzo rzadko u pacjentów z uprzednio istniejącą dławicą piersiową może wystąpić zwiększona częstość, wydłużony czas trwania lub nasilenie tych napadów. W pojedynczych przypadkach obserwowano zawał mięśnia sercowego (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Podczas leczenia pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby powinno się zachować szczególną ostrożność. Chociaż zwykle zalecany schemat dawkowania 10 mg na dobę może być tolerowany, to podczas zwiększania dawki do 20 mg trzeba zachować ostrożność.

Działanie przeciwnadciśnieniowe może być nasilone u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego w tym przypadku należy rozważyć dostosowanie dawki.

Lerkanidypiny chlorowodorek jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (GRF < 30 mL/minutę) w tym u pacjentów poddawanych hemodializie (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Dializa otrzewnowa

Stosowanie lerkanidypiny było związane z powstawaniem mętnego płynu otrzewnowego u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej. Zmętnienie jest spowodowane zwiększonym stężeniem triglicerydów w płynie otrzewnowym. Chociaż mechanizm nie jest znany, zmętnienie zwykle ustępuje wkrótce po odstawieniu lerkanidypiny. Istotne jest prawidłowe rozpoznanie tego stanu, ponieważ mętny płyn otrzewnowy może być mylony z zakaźnym zapaleniem otrzewnej, co prowadzi do niepotrzebnej hospitalizacji i empirycznego podania antybiotyków.

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).

Alkohol

Należy unikać picia alkoholu, ponieważ może on nasilać działanie produktów leczniczych przeciwnadciśnieniowych, rozszerzających naczynia krwionośne (patrz punkt 4.5).

Sód

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności lerkanidypiny u dzieci i młodzieży.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory CYP3A4

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

Należy unikać jednoczesnego przepisywania lerkanidypiny z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, rytonawir, erytromycyna, troleandomycyna, klarytromycyna) (patrz punkt 4.3).

Cyklosporyna

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 (patrz punkt 4.3).

Grejpfruty lub sok grejpfrutowy

Tak jak w przypadku innych pochodnych dihydropirydyny, lerkanidypina jest wrażliwa na hamowanie metabolizmu przez grejpfruty lub sok grejpfrutowy, co w konsekwencji powoduje zwiększenie ogólnoustrojowej biodostępności i nasilenie działania hipotensyjnego. Podczas stosowania lerkanidypiny nie należy spożywać grejpfrutów czy soku grejpfrutowego (patrz punkt 4.3).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania

Induktory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie lerkanidypiny z induktorami CYP3A4, takimi jak leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina, fenobarbital, karbamazepina) i ryfampicyna wymaga zachowania ostrożności, ponieważ działanie przeciwnadciśnieniowe może być osłabione i należy częściej niż zwykle kontrolować ciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4).

Alkohol

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

Środki ostrożności, w tym dostosowanie dawki

Substraty CYP3A4

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego przepisywania lerkanidypiny z innymi substratami CYP3A4, takimi jak terfenadyna, astemizol, leki przeciwwarymalne klasy III, takie jak amiodaron, chinidyna, sotalol.

Midazolam

Przy jednoczesnym doustnym podawaniu lerkanidypiny w dawce 20 mg z midazolamem ochotnikom w podeszłym wieku, wchłanianie lerkanidypiny było zwiększone (o około 40%), a szybkość wchłaniania zmniejszona (t_{max} był wydłużony z 1,75 do 3 godzin). Stężenia midazolamu nie uległy 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 wynikać ze zmniejszenia przepływu krwi przez wątrobę spowodowanego przez beta-adrenolityki i dlatego może wystąpić w przypadku innych leków z tej klasy. W związku z tym lerkanidypinę można bezpiecznie podawać z produktami leczniczymi blokującymi receptory β -adrenergiczne, ale może być konieczne dostosowanie dawki.

Digoksyna

Jednoczesne podawanie 20 mg lerkanidypiny pacjentom leczonym długotrwale β -metylodigoksyną nie wykazało interakcji farmakokinetycznych. Jednakże zaobserwowano średni wzrost C_{max} digoksyny o 33%, podczas gdy AUC i klirens nerkowy nie uległy istotnej zmianie. Pacjentów leczonych jednocześnie digoksyną należy bardzo dokładnie kontrolować pod kątem objawów toksyczności digoksyny.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Fluoksetyna

Badanie interakcji z fluoksetyną (inhibitorem CYP2D6 i CYP3A4), przeprowadzone na ochotnikach w wieku 65 ± 7 lat (średnia $\pm$ odchylenie standardowe), nie wykazało klinicznie istotnej zmiany farmakokinetyki lerkanidypiny.

Cymetydyna

Jednoczesne podawanie cymetydyny w dawce 800 mg na dobę nie powoduje znaczących zmian stężeń lerkanidypiny w osoczu, ale przy wyższych dawkach wymagana jest ostrożność, ponieważ biodostępność i hipotensyjne działanie lerkanidypiny mogą ulec zwiększeniu.

Symwastatyna

Wielokrotne jednoczesne podawanie dawki 20 mg lerkanidypiny z 40 mg symwastatyny nie powodowało istotnej zmiany AUC lerkanidypiny, podczas gdy wartość AUC symwastatyny wzrosła o 56%, a jej aktywnego metabolitu β -hydroksykwasu o 28%. Jest mało prawdopodobne, aby takie zmiany miały znaczenie kliniczne. Nie oczekuje się interakcji, gdy lerkanidypina jest podawana rano, a symwastatyna wieczorem, zgodnie ze wskazaniem dla tego produktu leczniczego.

Diuretyki i inhibitory ACE

Lerkanidypinę bezpiecznie podawano z lekami moczopędnymi i inhibitorami ACE.

Inne leki wpływające na ciśnienie krwi

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, nasilone działanie hipotensyjne można zaobserwować, gdy lerkanidypina jest podawana z innymi lekami wpływającymi na ciśnienie krwi, takimi jak alfa-adrenolityki stosowane w leczeniu objawów ze strony układu moczowego, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki. Zmniejszenie działania hipotensyjnego można zaobserwować podczas jednoczesnego stosowania z kortykosteroidami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania lerkanidypiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego (patrz punkt 5.3), ale obserwowano je w przypadku innych pochodnych dihydropirydyny. Nie zaleca się stosowania lerkanidypiny w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy lerkanidypina/metabolity przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Lerkanidypiny nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących lerkanidypiny. U niektórych pacjentów leczonych antagonistami kanału wapniowego zgłaszano odwracalne zmiany biochemiczne w główce plemników, które mogą utrudniać zapłodnienie. W przypadkach, gdy powtarzane zapłodnienie *in vitro* nie powiedzie się i nie można znaleźć innego wyjaśnienia, należy rozważyć możliwość stosowania antagonistów kanału wapniowego jako przyczyny.

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 lerkanidypiny w dawce 10-20 mg raz na dobę oceniano w podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych (z udziałem 1200 pacjentów otrzymujących lerkanidypinę i 603 pacjentów otrzymujących placebo) oraz w długoterminowych badaniach klinicznych z aktywną kontrolą i bez kontroli z udziałem łącznie 3676 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym otrzymujących lerkanidypinę.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu są: obrzęk obwodowy, ból głowy, nagłe zaczerwienienie, zwł. twarzy, tachykardia i kołatanie serca.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych oraz na całym świecie po wprowadzeniu produktu do obrotu, w przypadku których istnieje uzasadniony związek przyczynowy, zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości: pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów i według częstości występowania zdefiniowanej w następujący sposób: 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 ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (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	Często	Niezbyt często	Rzadko	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, zwł. twarzy	Niedociśnienie		
Zaburzenia żołądka i jelit		Niestrawność Nudności Ból brzucha w górnej części	Wymioty Biegunka	Przerost dziąseł ¹ Mętny płyn otrzewnowy ¹
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych w osoczu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd	Pokrzywka	Obrzęk naczynioruchowy ¹
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Wielomocz	Częstomocz	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy	Oslabienie Zmęczenie	Ból w klatce piersiowej	

¹ Działania niepożądane wynikające ze spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu na całym świecie.

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo częstość występowania obrzęków obwodowych wynosiła 0,9% dla lerkanidypiny w dawce 10-20 mg i 0,83% dla placebo. Ta częstość osiągnęła 2% w całej badanej populacji, w tym w długoterminowych badaniach klinicznych.

Lerkanidypina nie wpływa niekorzystnie na stężenie cukru we krwi ani stężenie lipidów w surowicy.

Niektóre pochodne dihydropirydyny rzadko mogą powodować ból w okolicy przedsercowej lub dławicę piersiową. Bardzo rzadko u pacjentów z wcześniej istniejącą dławicą piersiową może wystąpić zwiększona częstość, czas trwania lub nasilenie tych napadów. 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 zgłaszano kilka przypadków przedawkowania w zakresie od 30-40 mg do 800 mg, w tym przypadki prób samobójczych.

Objawy

Podobnie jak w przypadku innych pochodnych dihydropirydyny, przedawkowanie lerkanidypiny powoduje nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych z wyraźnym niedociśnieniem i odruchową tachykardią. Jednak przy bardzo dużych dawkach może dojść do utraty selektywności obwodowej, powodując bradykardię i ujemny efekt inotropowy. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z przypadkami przedawkowania były niedociśnienie, zawroty głowy, ból głowy i kołatanie serca.

Leczenie

Klinicznie istotne niedociśnienie wymaga aktywnego wsparcia układu krążenia, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn oraz zwracania uwagi na objętość krążącego płynu i ilość wydalanego moczu. Ze względu na przedłużone działanie farmakologiczne lerkanidypiny istotne jest, aby stan układu krążenia pacjenta był monitorowany przez co najmniej 24 godziny. Ponieważ produkt silnie wiąże się z białkami, dializa prawdopodobnie nie będzie skuteczna. Pacjenci, u których podejrzewa się zatrucie od umiarkowanego do ciężkiego, powinni pozostawać na oddziale intensywnej opieki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści kanału wapniowego, pochodne dihydropirydyny, kod ATC: C08CA13

Mechanizm działania

Lerkanidypina jest antagonistą kanału wapniowego z grupy dihydropirydyny, który hamuje przezłonowy napływ wapnia do mięśnia sercowego i mięśni gładkich. Mechanizm jego działania przeciwnadciśnieniowego polega na bezpośrednim działaniu zwiotczającym mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, zmniejszając tym samym całkowity opór obwodowy.

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 pod wpływem lerkanidypiny odbywa się stopniowo, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym rzadko obserwowano ostry spadek ciśnienia tętniczego z odruchową tachykardią.

Tak jak w przypadku innych asymetrycznych pochodnych 1,4-dihydropirydyny, działanie przeciwnadciśnieniowe lerkanidypiny wynika głównie z jej (S)-enancjomeru.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania lerkanidypiny w dawce 10-20 mg raz na dobę oceniano w podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo (z udziałem 1200 pacjentów otrzymujących lerkanidypinę i 603 pacjentów otrzymujących placebo) oraz w długoterminowych badaniach klinicznych, z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną oraz badaniach bez grupy kontrolnej, z udziałem łącznie 3676 pacjentów z nadciśnieniem. Większość badań klinicznych przeprowadzono z udziałem pacjentów z łagodnym do umiarkowanego pierwotnym nadciśnieniem tętniczym (w tym pacjentów w podeszłym wieku i chorych na cukrzycę), otrzymujących samą lerkanidypinę lub w skojarzeniu z inhibitorami ACE, diuretykami lub

beta-adrenolitykami.

Oprócz badań klinicznych prowadzonych dla potwierdzenia wskazań terapeutycznych, w kolejnym, małym, niekontrolowanym, ale randomizowanym badaniu z udziałem pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym (średnia wartość $\pm$ SD ciśnienia rozkurczowego $114,5 \pm 3,7$ 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 podwójnie zaślepionym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, 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.

Dzieci i młodzież

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 $\pm$ $5,90$, 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%, przy czym zmniejsza się do 1/3, gdy lek został podany zdrowym ochotnikom na czczo.

Dostępność lerkanidypiny po podaniu doustnym wzrasta 4-krotnie, gdy lerkanidypina jest przyjmowana do 2 godzin po posiłku wysokotłuszczowym. Dlatego lerkanidypinę należy przyjmować przed posiłkiem.

Dystrybucja

Dystrybucja z osocza do tkanek i narządów odbywa się szybko i intensywnie.

Stopień wiązania lerkanidypiny z białkami osocza jest większy niż 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 macierzystej substancji czynnej 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 wykazały, że lerkanidypina wykazuje pewien stopień hamowania CYP3A4 i CYP2D6, w stężeniach odpowiednio 160- i 40-razy większych niż maksymalne stężenia osiągane w osoczu po podaniu dawki 20 mg.

Ponadto, badania interakcji u ludzi wykazały, że lerkanidypina nie zmienia stężenia midazolamu w osoczu, typowego substratu CYP3A4 lub metoprololu, typowego substratu CYP2D6. Dlatego nie przewiduje się hamowania biotransformacji substancji czynnych metabolizowanych przez CYP3A4 i CYP2D6 pod wpływem terapeutycznych dawek lerkanidypiny.

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/nieliniowość

Doustne podanie lerkanidypiny prowadzi do stężenia lerkanidypiny w osoczu, które nie jest wprost proporcjonalne do dawki (kinetyka nieliniowa). Po podaniu 10, 20 lub 40 mg maksymalne stężenia w osoczu obserwowano w stosunku 1:3:8, a pole powierzchni pod krzywymi zależności stężenia w osoczu od czasu w stosunku 1:4:18, co wskazuje na postępujące wysycenie metabolizmu pierwszego przejścia. W związku z tym dostępność zwiększa się wraz ze wzrostem dawki.

Szczególne populacje

U pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub 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 substancja czynna jest intensywnie metabolizowana w wątrobie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania bezpieczeństwa farmakologicznego na zwierzętach nie wykazały żadnego wpływu na autonomiczny układ nerwowy, ośrodkowy układ nerwowy ani na czynność przewodu pokarmowego przy stosowaniu dawek 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 wykazywała działania genotoksycznego i nie wykazała zagrożenia rakotwórczego.

Leczenie lerkanidypiną nie miało wpływu na płodność i ogólną zdolność rozrodczą szczurów.

Brak dowodów jakiegokolwiek działania teratogennego u szczurów i królików, jednak u szczurów lerkanidypina w wysokich dawkach, indukowała przed i po implantacji poronienia oraz opóźnienie w rozwoju płodu.

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

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

Nie przeprowadzono osobnych badań toksyczności metabolitów lerkanidypiny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Jospiten 10 mg tabletki powlekane

Rdzeń:

Skrobia kukurydziana

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Krzemionka koloidalna, bezwodna

Celuloza mikrokrystaliczna (PH113)
Poloksamer 188
Sodu stearylofumarany
Makrogol 6000.

Otoczka:
Hypromeloza 2910, 6mPa*s
Makrogol 6000
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)

Jospiten 20 mg tabletki powlekane
Rdzeń:
Celuloza mikrokrystaliczna (PH 112)
Skrobia kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna (PH113)
Powidon K 30
Sodu stearylofumarany

Otoczka:
Hypromeloza 2910, 6mPa*s
Makrogol 6000
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Jospiten 10 mg tabletki powlekane
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Jospiten 20 mg tabletki powlekane
Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jospiten, 10 mg, tabletki powlekane

Blistry z PVC/PVDC/Aluminium w tekturowych pudełkach. Wielkości opakowań: 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 90, 98 lub 100 tabletek powlekanych.

Jospiten, 20 mg, tabletki powlekane

Blistry z PVC/PVDC/Aluminium w tekturowych pudełkach. Wielkości opakowań: 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 90, 98 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
1106 Budapeszt
Węgry

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10 mg: Pozwolenie nr
20 mg: Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO