

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lercadip 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg λερκανιδιπίνη υδροχλωρική που αντιστοιχεί σε 9,4 mg λερκανιδιπίνη.

Έκδοχα:

Λακτόζη μονοϋδρική 30 mg.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Κίτρινο, στρογγυλό, αμφίκυρτο δισκίο, με διαχωριστική γραμμή στη μία όψη.

Η διαχωριστική γραμμή χρησιμεύει μόνο για να διευκολύνει τη θραύση για διευκόλυνση της κατάποσης και όχι για το διαχωρισμό σε ίσες δόσεις.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Lercadip ενδείκνυται για τη θεραπεία της ήπιας έως μέτριας βαρύτητας ιδιοπαθούς υπέρτασης.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg από του στόματος μια φορά την ημέρα, τουλάχιστον 15 λεπτά πριν από τα γεύματα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 20 mg ανάλογα με την ανταπόκριση του κάθε ασθενή.

Η τιτλοποίηση της δόσης πρέπει να είναι βαθμιαία, διότι μπορεί να χρειαστούν περίπου 2 εβδομάδες για την επίτευξη του μέγιστου αντιυπερτασικού αποτελέσματος.

Μερικά άτομα η υπέρταση των οποίων δεν ελέγχεται ικανοποιητικά με ένα μόνο αντιυπερτασικό φάρμακο, μπορούν να ωφεληθούν από την προσθήκη του LERCADIP στη θεραπεία με φάρμακα που αναστέλλουν τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς (ατενολόλη), διουρητικά (υδροχλωροθειαζίδη) ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (καπτοπρίλη ή εναλαπρίλη).

Επειδή η καμπύλη δόσης-ανταπόκρισης παρουσιάζει απότομη αύξηση και σταθεροποιείται σε δόσεις μεταξύ 20 και 30 mg, δεν αναμένεται βελτίωση της αποτελεσματικότητας με μεγαλύτερες δόσεις, ενώ μπορεί να αυξηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες.

**Χρήση σε ηλικιωμένους:** παρόλο που τα δεδομένα της φαρμακοκινητικής και η κλινική εμπειρία δείχνουν ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της ημερήσιας δόσης, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας σε ηλικιωμένα άτομα.

**Χρήση σε παιδιά:** δεν υπάρχει εμπειρία στα παιδιά.

**Χρήση σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια:** πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν αρχίζει η θεραπεία σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Αν και η συνήθης συνιστώμενη δόση μπορεί να είναι ανεκτή από αυτές τις ομάδες ασθενών, η αύξηση της δόσης σε 20 mg ημερησίως θα πρέπει να γίνεται με πολλή προσοχή. Η αντιυπερτασική δράση μπορεί να αυξηθεί

σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και συνεπώς θα πρέπει να εξετασθεί προσαρμογή της δόσης. Το LERCADIP δεν ενδείκνυται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια ή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR < 30 ml/min).

#### 4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία «υδροχλωρική λερκανιδιπίνη», σε οποιαδήποτε διυδροπυριδίνη ή οποιοδήποτε έκδοχο του φαρμάκου.
- Κύηση και γαλουχία (βλ. 4.6).
- Σε γυναίκες που βρίσκονται σε ηλικία αναπαραγωγής, εκτός και αν γίνεται χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης.
- Απόφραξη του χώρου εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας.
- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που δεν αντιμετωπίζεται με θεραπεία.
- Ασταθή στηθάγχη.
- Σοβαρή νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια.
- Εντός 1 μηνός μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.
- Ταυτόχρονη χορήγηση του LERCADIP με
  - ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (βλ. 4.5),
  - κυκλοσπορίνη (βλ. 4.5),
  - χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. 4.5).

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν χρησιμοποιείται το LERCADIP σε ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου (εάν δεν υπάρχει βηματοδότης). Αν και οι αιμοδυναμικές ελεγχόμενες μελέτες δεν παρουσίασαν βλάβη της κοιλιακής λειτουργίας, πρέπει να δίνεται η δέουσα προσοχή σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς (LV). Έχει προταθεί ότι ορισμένες διυδροπυριδίνες βραχείας δράσης μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια. Αν και το LERCADIP είναι μακράς δράσης, απαιτείται προσοχή κατά τη χρήση του σε τέτοιους ασθενείς.

Ορισμένες διυδροπυριδίνες μπορεί να προκαλέσουν σπάνια προκάρδιο άλγος ή στηθάγχη. Πολύ σπάνια ασθενείς με ιστορικό στηθάγχης μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένη συχνότητα, διάρκεια ή σοβαρότητα αυτών των επεισοδίων. Μπορεί να παρουσιαστούν μεμονωμένες περιπτώσεις εμφράγματος του μυοκαρδίου (βλ. 4.8).

**Χρήση σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια:** πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν αρχίζει η θεραπεία σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Αν και η συνήθης συνιστώμενη δόση μπορεί να είναι ανεκτή από αυτές τις ομάδες ασθενών, η αύξηση της δόσης σε 20 mg ημερησίως πρέπει να γίνεται με πολλή προσοχή. Η αντιυπερτασική δράση μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και συνεπώς θα πρέπει να μελετηθεί προσαρμογή της δόσης.

Το LERCADIP δε συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια ή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR < 30 ml/min) (βλ. 4.2).

Το αλκοόλ πρέπει να αποφεύγεται γιατί μπορεί να ενισχύσει τη δράση των αγγειοδιασταλτικών αντιυπερτασικών φαρμάκων (βλ. 4.5).

Επαγωγείς του CYP3A4 όπως αντιεπιληπτικά (π.χ. φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη) και η ριφαμπικίνη μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα της λερκανιδιπίνης στο πλάσμα και ως εκ τούτου η δράση της λερκανιδιπίνης μπορεί να είναι μικρότερη σε σχέση με την αναμενόμενη (βλ. 4.5).

1 δισκίο περιέχει 30 mg λακτόζη και ως εκ τούτου δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ανεπάρκεια Lapp λακτάσης, γαλακτοζαιμία ή σύνδρομο δυσασπορρόφησης γλυκόζης/γαλακτόζης.

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Η λερκανιδιπίνη είναι γνωστό ότι μεταβολίζεται μέσω του ενζύμου CYP3A4 και ως εκ τούτου αναστολείς και επαγωγείς του CYP3A4 χορηγούμενοι παράλληλα μπορεί να επιδράσουν στον μεταβολισμό και την απέκκριση της λερκανιδιπίνης.

Η ταυτόχρονη χορήγηση του LERCADIP με αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη, ερυθρομυκίνη, τρολεανδομυκίνη) πρέπει να αποφεύγεται (βλ. 4.3). Μια μελέτη αλληλεπίδρασης με κετοконаζόλη, έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, έδειξε αξιοσημείωτη αύξηση των επιπέδων της λερκανιδιπίνης στο πλάσμα (15 φορές αύξηση της AUC και 8 φορές αύξηση της  $C_{max}$  για το εναντιομερές S-λερκανιδιπίνη).

Η κυκλοσπορίνη και η λερκανιδιπίνη δεν πρέπει να συγχωρηγούνται (βλ. 4.3). Παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα τόσο της λερκανιδιπίνης όσο και της κυκλοσπορίνης κατά τη συγχωρήγηση τους. Μια μελέτη σε νέους υγιείς εθελοντές έδειξε ότι όταν η κυκλοσπορίνη χορηγήθηκε 3 ώρες μετά τη λήψη της λερκανιδιπίνης, τα επίπεδα της λερκανιδιπίνης στο πλάσμα δεν μετεβλήθησαν, ενώ η AUC της κυκλοσπορίνης αυξήθηκε κατά 27 %. Εν τούτοις, η συγχωρήγηση του LERCADIP με κυκλοσπορίνη προκάλεσε κατά 3 φορές αύξηση των επιπέδων της λερκανιδιπίνης στο πλάσμα και κατά 21 % αύξηση της AUC της κυκλοσπορίνης.

Η λερκανιδιπίνη δεν πρέπει να λαμβάνεται με χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. 4.3). Όπως και με άλλες διυδροπυριδίνες, η λερκανιδιπίνη είναι ευαίσθητη στην αναστολή του μεταβολισμού της από χυμό γκρέιπφρουτ, με αποτέλεσμα την αύξηση της συστηματικής της διαθεσιμότητας και της υποτασικής της δράσης.

Κατά τη συγχωρήγηση της σε δόση 20 mg με μιδαζολάμη από του στόματος σε ηλικιωμένους εθελοντές, η απορρόφηση της λερκανιδιπίνης αυξήθηκε (περίπου κατά 40 %) και ο ρυθμός της απορρόφησης μειώθηκε (ο  $t_{max}$  επιβραδύνθηκε από 1,75 σε 3 ώρες). Οι συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης δεν μετεβλήθησαν.

Απαιτείται προσοχή όταν το LERCADIP χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα υποστρώματα του CYP3A4, όπως τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, αντιαρρυθμικά τάξης III όπως αμιωδαρόνη, κινιδίνη.

Σύγχρονη χορήγηση του LERCADIP με επαγωγείς του CYP3A4, όπως αντιεπιληπτικά (π.χ. φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη) και ριφαμπικίνη, πρέπει να γίνεται με προσοχή επειδή η αντιυπερτασική δράση μπορεί να ελαττωθεί και η πίεση του αίματος πρέπει να ελέγχεται συχνότερα από ότι συνήθως.

Κατά τη συγχωρήγηση του LERCADIP με μετοπρολόλη, β-αναστολέα που απεκκρίνεται κυρίως από το ήπαρ, η βιοδιαθεσιμότητα της μετοπρολόλης δεν μεταβλήθηκε, ενώ αυτή της λερκανιδιπίνης μειώθηκε κατά 50%. Αυτή η δράση μπορεί να οφείλεται στη μείωση της ηπατικής αιματικής ροής που προκλήθηκε από τους β-αναστολείς και ως εκ τούτου μπορεί να παρουσιαστεί και με άλλα φάρμακα αυτής της κατηγορίας. Κατά συνέπεια η λερκανιδιπίνη μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια με β-αδρενεργικούς αναστολείς, αλλά μπορεί να απαιτηθεί αντίστοιχη προσαρμογή της δόσης.

Μια μελέτη αλληλεπίδρασης με φλουοξετίνη (έναν αναστολέα του CYP2D6 και του CYP3A4), που έγινε σε εθελοντές ηλικίας  $65 \pm 7$  ετών (μέση τιμή  $\pm$  τυπικής απόκλισης (sd)), δεν έδειξε κλινικά συσχετιζόμενη αλλαγή στη φαρμακοκινητική της λερκανιδιπίνης.

Η συγχωρήγηση σιμετιδίνης 800 mg την ημέρα δεν προκαλεί σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα της λερκανιδιπίνης στο πλάσμα, αλλά απαιτείται προσοχή σε υψηλότερες δόσεις, αφού μπορεί να αυξηθούν η βιοδιαθεσιμότητα και η υποτασική δράση της λερκανιδιπίνης.

Σύγχρονη χορήγηση 20 mg λερκανιδιπίνης σε ασθενείς που υπόκεινται σε χρόνια θεραπεία με β-methylidigoxin, δεν παρουσίασε καμία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση. Υγιείς εθελοντές σε κατάσταση νηστείας, στους οποίους χορηγήθηκε διγοξίνη μετά από λήψη 20 mg λερκανιδιπίνης, παρουσίασαν μέση αύξηση κατά 33 % της  $C_{max}$  της διγοξίνης, ενώ η AUC και η νεφρική κάθαρση δεν επηρεάστηκαν σημαντικά. Οι ασθενείς που λαμβάνουν συγχρόνως διγοξίνη πρέπει να βρίσκονται σε στενή κλινική παρακολούθηση για την τυχόν εμφάνιση συμπτωμάτων τοξικότητας από τη διγοξίνη.

Όταν συγχωρηγήθηκε κατ'επανάληψη δόση 20 mg LERCADIP με 40 mg σιμβαστατίνης, η AUC της λερκανιδιπίνης δεν μεταβλήθηκε σημαντικά, ενώ η AUC της σιμβαστατίνης αυξήθηκε κατά 56% και εκείνη του ενεργού μεταβολίτη β-hydroxyacid κατά 28%. Είναι απίθανο αυτές οι αλλαγές να έχουν κλινική σημασία. Δεν αναμένεται αλληλεπίδραση όταν η λερκανιδιπίνη χορηγηθεί το πρωί και η σιμβαστατίνη το βράδυ, όπως ενδείκνυται γι' αυτό το φάρμακο.

Η συγχωρηγήση 20 mg λερκανιδιπίνης σε υγιείς εθελοντές σε κατάσταση νηστείας, δε μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης.

Το LERCADIP χορηγήθηκε με ασφάλεια με διουρητικά και αναστολείς του MEA.

Το αλκοόλ πρέπει να αποφεύγεται γιατί μπορεί να ενισχύσει τη δράση των αγγειοδιασταλτικών αντιυπερτασικών φαρμάκων (βλ. 4.4).

#### 4.6 Κύηση και γαλουχία

Τα δεδομένα για τη λερκανιδιπίνη δεν παρέχουν ενδείξεις τερατογόνου δράσης σε αρουραίους και κουνέλια και δεν παρεμποδίστηκε η λειτουργία αναπαραγωγής των αρουραίων. Ωστόσο, επειδή δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη λερκανιδιπίνη κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας και επειδή άλλες διυδροπυριδίνες βρέθηκαν να έχουν τερατογόνο επίδραση σε ζώα, το LERCADIP δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης ή σε γυναίκες που βρίσκονται σε ηλικία αναπαραγωγής, εκτός εάν γίνεται χρήση αποτελεσματικών αντισυλληπτικών μέσων.

Επειδή η λερκανιδιπίνη είναι ισχυρά λιπόφιλη ουσία, μπορεί να εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Επομένως, δε θα πρέπει να χορηγείται σε μητέρες που θηλάζουν τα βρέφη τους.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η κλινική εμπειρία με λερκανιδιπίνη δείχνει ότι το φάρμακο είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητα του ασθενή να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανές. Ωστόσο, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή επειδή μπορεί να παρουσιαστεί ζάλη, αδυναμία, κόπωση και, πιο σπάνια, υπνηλία.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίπου 1,8% των ασθενών που έλαβαν το φάρμακο παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες.

Στον κατωτέρω πίνακα αναφέρεται η συχνότητα των ανεπιθυμητών ενεργειών, τουλάχιστον των πιθανώς συσχετιζόμενων, ομαδοποιημένων κατά κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και κατατασσόμενων κατά συχνότητα (ασυνήθεις, σπάνιες).

Όπως φαίνεται στον πίνακα, οι πιο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες είναι κεφαλαλγία, ζάλη, περιφερικό οίδημα, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, έξαψη, κάθε μία παρατηρούμενη σε λιγότερο από 1% των ασθενών.

Κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA	Συχνότητα	Προτιμώμενος όρος
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Πολύ σπάνιες (<1/10.000)	υπερευαισθησία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Σπάνιες (≥1/10.000 <1/1.000)	υπνηλία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Όχι συχνές (≥1/1.000 <1/100)	κεφαλαλγία, ζάλη
Καρδιακές διαταραχές	Σπάνιες (≥1/10.000 <1/1.000)	στηθάγχη
	Όχι συχνές (≥1/1.000 <1/100)	ταχυκαρδία αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές	Όχι συχνές (≥1/1.000 <1/100)	έξαψη
	Πολύ σπάνιες (<1/10.000)	συγκοπή
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Σπάνιες (≥1/10.000 <1/1.000)	ναυτία, δυσπεψία, διάρροια, επιγαστριο

		άλγος, έμετος εξάνθημα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Σπάνιες ( $\geq 1/10.000 < 1/1.000$ )	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών	Σπάνιες ( $\geq 1/10.000 < 1/1.000$ )	μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Σπάνιες ( $\geq 1/10.000 < 1/1.000$ )	πολυουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000 < 1/100$ )	περιφερικό οίδημα
	Σπάνιες ( $\geq 1/10.000 < 1/1.000$ )	εξασθένιση, κόπωση

Από τη μετεγκριτική εμπειρία από αυθόρμητες αναφορές οι κάτωθι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν πολύ σπάνια ( $< 1/10.000$ ): υπερπλασία των ούλων, αναστρέψιμες αυξήσεις στα επίπεδα των ηπατικών τρανσαμινασών στον ορό, υπόταση, συχνουρία και θωρακικό άλγος.

Ορισμένες διυδροπυριδίνες μπορεί να προκαλέσουν σπάνια προκάρδιο άλγος ή στηθάγχη. Πολύ σπάνια ασθενείς με ιστορικό στηθάγχης μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένη συχνότητα, διάρκεια ή σοβαρότητα αυτών των επεισοδίων. Μπορεί να παρουσιαστούν μεμονωμένες περιπτώσεις εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Η λερκανιδιπίνη δε φαίνεται να επηρεάζει τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα ή τα επίπεδα των λιπιδίων στον ορό.

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Από την μετεγκριτική εμπειρία, έχουν αναφερθεί τρεις περιπτώσεις υπερδοσολογίας (150 mg, 280 mg και 800 mg λερκανιδιπίνης αντίστοιχα, ελήφθησαν σε απόπειρα αυτοκτονίας).

Δοσολογικό επίπεδο	Σημεία/Συμπτώματα	Αντιμετώπιση	Έκβαση
150 mg + απροσδιόριστη ποσότητα αλκοόλ	Υπνηλία	Γαστρική πλύση Ενεργός άνθρακας	Ανάρρωση
280 mg + 5,6 mg μοξονιδίνη	Καρδιογενές σοκ Σοβαρή ισχαιμία του μυοκαρδίου Ήπια νεφρική ανεπάρκεια	Υψηλές δόσεις κατεχολαμινών. Φουροσεμίδη Δακτυλίτιδα Παρεντερικά ογκωτικά πλάσματος	Ανάρρωση
800 mg	Έμεση Υπόταση	Ενεργός άνθρακας Καθαρτικά Ντοπαμίνη ενδοφλεβίως	Ανάρρωση

Όπως και με άλλες διυδροπυριδίνες, η χορήγηση υπερβολικής δόσης αναμένεται ότι μπορεί να προκαλέσει μεγάλη περιφερική αγγειοδιαστολή με έντονη υπόταση και αντανακλαστική ταχυκαρδία. Σε περίπτωση σοβαρής υπότασης, βραδυκαρδίας και απώλειας των αισθήσεων, η καρδιαγγειακή υποστήριξη μπορεί να φανεί χρήσιμη, με ενδοφλέβια χορήγηση ατροπίνης για τη βραδυκαρδία.

Λαμβάνοντας υπόψη την παρατεταμένη φαρμακολογική δράση της λερκανιδιπίνης, είναι σημαντικό να παρακολουθείται η καρδιαγγειακή κατάσταση των ασθενών που παίρνουν υπερβολική δόση επί 24 ώρες τουλάχιστον. Δεν υπάρχουν πληροφορίες για την αξία της αιμοκάθαρσης. Επειδή το φάρμακο είναι ισχυρά λιπόφιλο, τα επίπεδα στο πλάσμα είναι πολύ πιθανόν να μην αποτελούν ασφαλές κριτήριο για τη διάρκεια της επικίνδυνης περιόδου και η αιμοκάθαρση μπορεί να μην είναι αποτελεσματική.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγωγα διυδροπυριδινών.  
Κωδικός ATC: C08CA13

Η λερκανιδιπίνη είναι ένας ανταγωνιστής του ασβεστίου, της ομάδας των διυδροπυριδινών και αναστέλλει τη διαμεμβρανική είσοδο του ασβεστίου στα κύτταρα του μυοκαρδίου και τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής της δράσης οφείλεται σε μια άμεση χαλαρωτική επίδραση στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, μειώνοντας έτσι τις ολικές περιφερικές αντιστάσεις. Παρά το μικρό χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα, η λερκανιδιπίνη εμφανίζει παρατεταμένη αντιυπερτασική δράση λόγω του υψηλού συντελεστή δέσμευσης επί της κυτταρικής μεμβράνης και στερείται αρνητικής ινότροπης δράσης εξαιτίας της υψηλής αγγειακής εκλεκτικότητας.

Επειδή η αγγειοδιαστολή που προκαλεί το LERCADIP επέρχεται βαθμιαία, σπάνια παρατηρήθηκε οξεία υπόταση με ανακλαστική ταχυκαρδία σε υπερτασικούς ασθενείς.

Όπως και στις 1,4 διυδροπυριδίνες που περιέχουν στο μόριό τους ένα ασύμμετρο άτομο C, η αντιυπερτασική δράση της λερκανιδιπίνης οφείλεται κυρίως στο (S)-εναντιομερές της.

Επιπρόσθετα των κλινικών μελετών που έγιναν για την επιβεβαίωση των θεραπευτικών ενδείξεων, μια επιπλέον μικρή, μη ελεγχόμενη αλλά τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με σοβαρή υπέρταση (η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν  $114,5 \pm 3,7$  mmHg), έδειξε ότι η αρτηριακή πίεση ομαλοποιήθηκε στο 40% των 25 ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εφάπαξ δόση 20 mg LERCADIP ημερησίως και στο 56% των 25 ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε δόση 10 mg LERCADIP δύο φορές την ημέρα. Σε μία διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς με μεμονωμένη συστολική υπέρταση το LERCADIP ήταν αποτελεσματικό στη μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης από μέσες αρχικές τιμές  $172,6 \pm 5,6$  mmHg σε  $140,2 \pm 8,7$  mmHg.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση:

Το LERCADIP απορροφάται πλήρως μετά την από του στόματος χορήγηση 10 έως 20 mg και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα  $3,30$  ng/ml  $\pm 2,09$  s.d. (τυπική απόκλιση) και  $7,66$  ng/ml  $\pm 5,90$  s.d. αντίστοιχα, επιτυγχάνεται περίπου 1,5 με 3 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης.

Τα δύο εναντιομερή της λερκανιδιπίνης έχουν παρόμοιο φαρμακοκινητικό προφίλ: ο χρόνος επίτευξης της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα είναι ο ίδιος, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα και η AUC είναι, κατά μέσο όρο, 1,2 φορές υψηλότερες για το (S)-εναντιομερές και η ημιπερίοδος απέκκρισης των δύο εναντιομερών είναι ο ίδιος. Σε συνθήκες "in vivo" δεν παρατηρήθηκε μετατροπή του ενός εναντιομερούς στο άλλο.

Εξαιτίας του υψηλού μεταβολισμού πρώτης διόδου, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του από του στόματος χορηγούμενου LERCADIP σε ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο μαζί με τροφή είναι περίπου 10%, αν και μειώνεται στο 1/3 όταν χορηγείται σε υγιείς εθελοντές σε συνθήκες νηστείας. Η διαθεσιμότητα της λερκανιδιπίνης μετά την από του στόματος χορήγηση αυξάνεται κατά 4 φορές όταν το LERCADIP λαμβάνεται έως και 2 ώρες μετά από ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Επομένως, το LERCADIP πρέπει να λαμβάνεται πριν από τα γεύματα.

### Κατανομή:

Η κατανομή από το πλάσμα στους ιστούς και τα όργανα είναι γρήγορη και εκτεταμένη. Ο βαθμός δέσμευσης της λερκανιδιπίνης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος υπερβαίνει το 98%. Επειδή τα επίπεδα των πρωτεϊνών στο πλάσμα είναι μειωμένα στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, το ελεύθερο κλάσμα του φαρμάκου μπορεί να αυξηθεί.

### Βιομετατροπή:

Το LERCADIP υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό από το CYP 3A4. Το μητρικό φάρμακο δεν βρέθηκε στα ούρα ή στα κόπρανα. Μετατρέπεται κυρίως σε αδρανείς μεταβολίτες και το 50% περίπου της δόσης απεκκρίνεται με τα ούρα.

"*In vitro*" πειράματα με μικροσωμάτια ανθρώπινων ηπατικών κυττάρων έδειξαν ότι η λερκανιδιπίνη παρουσιάζει κάποιο βαθμό αναστολής του CYP3A4 και CYP2D6, σε συγκεντρώσεις 160 και 40 φορές, αντίστοιχα, υψηλότερες από τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα που επιτυγχάνονται μετά από δόση των 20 mg.

Επιπρόσθετα, μελέτες αλληλεπίδρασης στον άνθρωπο έδειξαν ότι η λερκανιδιπίνη δεν μεταβάλλει τα επίπεδα στο πλάσμα της μιδαζολάμης, τυπικού υποστρώματος του CYP3A4, ή της μετοπρολόλης, τυπικού υποστρώματος του CYP2D6. Επομένως, δεν αναμένεται αναστολή της βιομετατροπής των φαρμάκων που μεταβολίζονται από το CYP3A4 και CYP2D6, εξαιτίας του LERCADIP σε θεραπευτικές δόσεις.

#### *Απομάκρυνση:*

Ουσιαστικά η απομάκρυνση γίνεται με βιομετατροπή.

Η μέση τελική ημιπερίοδος ζωής έχει υπολογισθεί σε 8–10 ώρες και η θεραπευτική δράση διαρκεί 24 ώρες, λόγω της υψηλής της δέσμευσης από τα λιπίδια της μεμβράνης. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση μετά από επανειλημμένη χορήγηση.

#### *Γραμμικότητα/Μη-γραμμικότητα:*

Τα επίπεδα της λερκανιδιπίνης στο πλάσμα μετά από την από του στόματος χορήγηση του LERCADIP δεν είναι ευθέως ανάλογα με τη δοσολογία (μη γραμμική κινητική). Μετά τη χορήγηση 10, 20 ή 40 mg, η αναλογία των μέγιστων συγκεντρώσεων που παρατηρήθηκαν στο πλάσμα ήταν 1:3:8, και ο λόγος των περιοχών κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα σε συνάρτηση προς το χρόνο ήταν 1:4:18, υποδεικνύοντας βαθμιαίο κορεσμό του μεταβολισμού πρώτης διόδου. Αναλόγως, η διαθεσιμότητα αυξάνεται με την αύξηση της δοσολογίας.

#### *Χαρακτηριστικά σε ασθενείς:*

Σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια ή ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια, η φαρμακοκινητική συμπεριφορά της λερκανιδιπίνης ήταν η ίδια με εκείνη που παρατηρήθηκε στο γενικό δείγμα ασθενών: στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοδιύλιση, τα επίπεδα του φαρμάκου ήταν υψηλότερα (περίπου 70%). Σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα της λερκανιδιπίνης πιθανόν να αυξάνεται, αφού το φάρμακο κανονικά υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό στο ήπαρ.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

Μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας σε ζώα δεν έδειξαν καμία επίδραση στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, το κεντρικό νευρικό σύστημα ή τη γαστρεντερική λειτουργία κατά τη χορήγηση αντιυπερτασικών δόσεων.

Οι επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μακροχρόνιες μελέτες σε αρουραίους και σκύλους, σχετίζονταν άμεσα ή έμμεσα με τις γνωστές επιδράσεις υψηλών δόσεων ισχυρών ανταγωνιστών του Ca, αντανακλώντας κυρίως υπερβολική φαρμακοδυναμική δράση.

Η λερκανιδιπίνη δεν ήταν γονιδοτοξική και δεν παρουσίασε ενδείξεις κινδύνου καρκινογένεσης.

Η γονιμότητα και η γενική αναπαραγωγική λειτουργία στους αρουραίους δεν επηρεάστηκε από τη θεραπεία με λερκανιδιπίνη.

Δεν υπήρξαν ενδείξεις τερατογόνου επίδρασης σε αρουραίους και κουνέλια. Ωστόσο, δόσεις λερκανιδιπίνης σε υψηλά επίπεδα προκάλεσαν προβλήματα σε αρουραίους πριν και μετά την εμφύτευση του ωαρίου στη μήτρα καθώς και αργή ανάπτυξη του εμβρύου.



Όταν η υδροχλωρική λερκανιδιπίνη χορηγήθηκε σε υψηλές δόσεις κατά τη διάρκεια του τοκετού (12 mg ανά κιλό σωματικού βάρους ημερησίως), προκάλεσε δυστοκία.

Η κατανομή της λερκανιδιπίνης και/ή των μεταβολιτών της στα κυοφορούντα ζώα και η απέκκρισή τους στο μητρικό γάλα δεν έχουν ερευνηθεί.

Οι μεταβολίτες δεν έχουν αξιολογηθεί ξεχωριστά στις μελέτες τοξικότητας που έχουν πραγματοποιηθεί.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας του δισκίου:

Λακτόζη μονοϋδρική  
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική  
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο  
Ποβιδόνη K30  
Μαγνήσιο στεατικό

#### Επικάλυψη (λεπτό υμένιο):

Υπρομελλόζη  
Τάλκης  
Τιτανίου διοξειδίο (E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000  
Σιδήρου οξειδίο (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες (blisters) από αλουμίνιο/αδιαφανές PVC.  
Συσκευασίες των 7, 14, 28, 35, 42, 50, 56, 98 και 100 δισκίων.  
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**Recordati Hellas Pharmaceuticals A.E**  
Ζωοδόχου Πηγής 7  
152 31 Χαλάνδρι

Τηλέφωνο: 210 6773822  
Fax: 210 6773874

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

17237/06/21.2.2007

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

21.2.2007

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

21.2.2007