

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PRIMACOR, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana produktu leczniczego PRIMACOR zawiera 10 mg lerkaniidypiny chlorowodoru (*Lercanidipini hydrochloridum*), co odpowiada 9,4 mg lerkaniidypiny.

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna 30 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

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

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy PRIMACOR jest przeznaczony do leczenia łagodnego lub umiarkowanego nadciśnienia tętniczego samoistnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku:

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

Dzieci:

Ponieważ brak jest danych klinicznych na temat stosowania produktu PRIMACOR u pacjentów w wieku poniżej 18 lat, nie zaleca się podawania w tej grupie wiekowej.

Niewydolność nerek lub wątroby:

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

Nie zaleca się podawania produktu leczniczego PRIMACOR pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość (alergia) na substancję czynną (lerkanidypinę), pochodne dihydropirydyny lub którykolwiek ze składników pomocniczych produktu leczniczego PRIMACOR;
- Ciąża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6);
- Kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji;
- Zwężenie drogi odpływu krwi z lewej komory serca;
- Nie leczona zastoinowa niewydolność serca;
- Niestabilna dusznica bolesna;
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby;
- Świeży zawał mięśnia sercowego i okres 1 miesiąca od jego wystąpienia;
- Jednoczesne stosowanie:
 - z silnym inhibitorem cytochromu CYP3A4 (patrz punkt 4.5);
 - z cyklosporyną (patrz punkt 4.5);
 - z sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Lerkanidypinę należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego, którzy nie mają wszczepionego stymulatora serca. Mimo, że w przeprowadzonych badaniach klinicznych nie stwierdzono pogorszenia czynności komór serca przez lerkanidypinę, produktu PRIMACOR należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory serca. Istnieją doniesienia, że stosowanie niektórych krótko działających pochodnych dihydropirydyny może zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Mimo, że PRIMACOR jest lekiem długo działającym, należy stosować go ostrożnie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.

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

Niewydolność nerek lub wątroby:

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

Nie zaleca się podawania produktu leczniczego PRIMACOR pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.2).

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

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

1 tabletka powlekana zawiera 30 mg laktozy jednowodnej. Produktu PRIMACOR nie należy podawać pacjentom z niedoborem laktazy, galaktozemią lub zespołem złego wchłaniania glukozy/galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

Badanie przeprowadzone z użyciem silnego inhibitora cytochromu CYP3A4, ketokonazolu, wykazało znaczne zwiększenie stężenia lerkanidypiny w osoczu (15-krotne zwiększenie pola pod krzywą i 8-krotne zwiększenie C_{max} dla enancjomeru-S lerkanidypiny).

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

Pacjenci leczeni lerkanidypiną nie powinni pić soku grejpfrutowego (patrz punkt 4.3). Podobnie jak w przypadku innych pochodnych dihydropirydyny, sok grejpfrutowy spowalnia metabolizm lerkanidypiny, zwiększa jej biodostępność i nasila działanie hipotensyjne.

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

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

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

Podawanie chlorowodorku lerkanidypiny jednocześnie z metoprololem, beta-adrenolitykiem, który jest metabolizowany głównie w wątrobie, nie wpływa na biodostępność metoprololu, ale powoduje zmniejszenie biodostępności lerkanidypiny o 50%. To działanie może być

spowodowane zmniejszeniem przez beta-adrenolityki przepływu krwi przez wątrobę i może występować podczas stosowania innych leków z tej grupy. Lerkanidypinę można stosować w leczeniu skojarzonym z lekami beta-adrenolitycznymi, ale może być konieczne dostosowanie dawki lerkanidypiny.

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

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

Jednoczesne podawanie 20 mg lerkanidypiny na dobę pacjentom długotrwale leczonym β -metylodigoksyną nie powoduje wystąpienia interakcji między tymi lekami. U zdrowych ochotników, którym podawano na czczo digoksynę a następnie 20 mg lerkanidypiny na dobę, występowało zwiększenie C_{max} digoksyny średnio o 33%, a pole powierzchni pod krzywą i klirens nerkowy nie zmieniły się w sposób znaczący. Należy ściśle kontrolować stan pacjentów leczonych digoksyną i lerkanidypiną celem wykrycia objawów zatrucia digoksyną.

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

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

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

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

4.6 Ciąża lub laktacja

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

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

Kobiety w wieku rozrodczym przyjmujące lerkanidypinę powinny stosować skuteczną antykoncepcję.

Z powodu właściwości lipofilnych lerkanidypiny PRIMACOR może przenikać do mleka kobiecego.

Produktu leczniczego PRIMACOR nie należy podawać w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Dane kliniczne wskazują, że lerkanidypina nie wpływa na zdolność kierowania pojazdami i obsługi maszyn.

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

4.8 Działania niepożądane

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

W tabeli podano częstość występowania działań niepożądanych, które pogrupowano według wpływu na układy i narządy zgodnie z klasyfikacją MedRA i uszeregowano według częstości występowania.

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

<i>Klasyfikacja układów i narządów</i>	<i>Częstość występowania</i>	<i>Preferowane określenie</i>
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko (<1/10 000)	nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne	Rzadko (>1/10 000 <1/1000)	senność
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często (>1/1000 <1/100)	bóle, zawroty głowy
Zaburzenia serca	Rzadko (>1/10 000 <1/1000) Niezbyt często (>1/1000 <1/100)	dławica piersiowa częstoskurcz, uczucie kołatania serca
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często (>1/1000 <1/100) Bardzo rzadko (<1/10 000)	uczucie uderzenia gorąca omdlenia
Zaburzenia żołądka i jelit	Rzadko (>1/10 000 <1/1000)	nudności, niestrawność, biegunka, ból brzucha, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko (>1/10 000 <1/1000)	wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	Rzadko (>1/10 000 <1/1000)	bóle mięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko (>1/10 000 <1/1000)	wielomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często (>1/1000 <1/100) Rzadko (>1/10 000 <1/1000)	obrzęki obwodowe, osłabienie, zmęczenie

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

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

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

4.9 Przedawkowanie

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

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

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

Ze względu na długotrwałe działanie farmakologiczne lerkanidypiny, należy kontrolować czynność układu krążenia do czasu ustąpienia objawów przedawkowania, ale nie krócej niż przez 24 godziny. Nie ma danych na temat skuteczności dializoterapii w leczeniu przedawkowania lerkanidypiny. Ponieważ lerkanidypina dobrze rozpuszcza się w tłuszczach, wartość stężenia w osoczu nie jest miarodajnym kryterium diagnostycznym przydatnym do monitorowania leczenia przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywni antagoniści kanału wapniowego działający głównie na naczynia.

Kod ATC: C08CA13

Lerkanidypina jest antagonistą kanału wapniowego z grupy pochodnych dihydropirydyny, hamującym przez błonowy transport jonów wapnia do komórek serca i mięśni gładkich. Działanie hipotensyjne jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczającego mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, co powoduje zmniejszenie całkowitego obwodowego oporu naczyniowego. Pomimo krótkiego okresu półtrwania w surowicy krwi, lerkanidypina charakteryzuje się długotrwałym działaniem dzięki dużemu powinowactwu i rozpuszczalności w lipidach błon komórkowych. Nie działa inotropowo ujemnie, z powodu dużego powinowactwa do komórek mięśni gładkich naczyń. Ponieważ działanie rozwija się stopniowo, u pacjentów leczonych produktem leczniczym PRIMACOR rzadko występują objawy ostrego niedociśnienia tętniczego i odruchowej tachykardii.

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

Oprócz badań klinicznych, potwierdzających skuteczność produktu leczniczego PRIMACOR w leczeniu łagodnego i umiarkowanego nadciśnienia tętniczego, przeprowadzono również

niewielką, niekontrolowaną, randomizowaną próbę kliniczną leczenia pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym (średnia wartość $\pm$ SD rozkurczowego ciśnienia krwi $114,5 \pm 3,7$ mmHg). Badanie wykazało, że ciśnienie krwi zmniejszyło się do wartości prawidłowych u 40% z 25 badanych pacjentów po stosowaniu 20 mg lerkanidypiny raz na dobę i u 56% z 25 badanych pacjentów po stosowaniu 10 mg lerkanidypiny dwa razy na dobę.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

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

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

Chlorowodorek lerkanidypiny jest metabolizowany przez zespół enzymów cytochromu CYP3A4. W moczu i kale nie stwierdza się obecności substancji wyjściowej. PRIMACOR jest metabolizowany głównie do nieaktywnych metabolitów. Ponad 50% dawki jest wydalane z moczem.

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

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

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

Stężenia lerkanidypiny w osoczu po podaniu doustnym nie są proporcjonalne do podanej dawki. Po podaniu dawki 10, 20 lub 40 mg, maksymalne stężenia w osoczu zwiększyły się stosunku 1:3:8, a pole powierzchni pod krzywą obrazującą zmianę stężeń w osoczu w czasie -

w stosunku 1:4:18. Wskazuje to na postępujące wysycanie metabolizmu pierwszego przejścia. Opisane wyniki wskazują, że biodostępność zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Nie stwierdzono genotoksyczności i działania rakotwórczego lerkanidypiny.

Lerkanidypina nie wpływała na płodność i zdolność do rozrodu szczurów.

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

Chlorowodorek lerkanidypiny podawany w dużych dawkach (12 mg/kg mc./dobę) wywołuje dystocję (niepodatność) szyjki macicy w trakcie porodu.

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

Nie badano toksyczności poszczególnych metabolitów lerkanidypiny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, karboksymetyloskrobia sodowa, powidon, magnezu stearynian.

Otoczka tabletki:

hypromeloza, talk, tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 6000, żelaza tlenek żółty (E 172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku
14, 28, 60 lub 90 tabletek powlekanych

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Brak szczególnych wymagań dotyczących wymagania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicker Weg 125
12 489 Berlin, Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
Pozwolenie nr 9285

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA
26.03.2002 r./ 27.02.2007 r./ 12.12.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO