

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Primacor, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 20 mg lerkanidypiny chlorowodorku (co odpowiada 18,8 mg lerkanidypiny).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana jednorazowa dawka dobową produktu leczniczego Primacor wynosi 10 mg lerkanidypiny chlorowodorku na dobę. Produkt leczniczy Primacor należy przyjmować doustnie, codziennie o tej samej porze, najlepiej rano, co najmniej 15 minut przed śniadaniem. W razie potrzeby 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, 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 i doświadczenie kliniczne sugerują, że u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawkowania, to jednak leczenie produktem leczniczym Primacor pacjentów w tej grupie wiekowej należy rozpoczynać z zachowaniem szczególnej ostrożności.

Dzieci:

Ponieważ brak jest danych klinicznych na temat stosowania produktu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat, nie należy stosować produktu leczniczego Primacor w tej grupie wiekowej.

Niewydolność nerek lub wątroby:

Primacor należy podawać ostrożnie u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek lub wątroby. Mimo, że zalecana zwykła 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 może być zwiększone 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).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną (lerkanidypiny chlorowodorek), pochodne dihydropirydyny lub którykolwiek z pozostałych składników produktu leczniczego Primacor,
- jeśli u pacjenta występowały reakcje alergiczne na leki podobne do leku Primacor (takie jak: amlodypina, nikardypina, felodypina, izradypina, nifedypina lub lacydypina),
- ciąża oraz okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6),
- kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji,
- jeśli u pacjenta występują niektóre choroby serca:
 - zwężenie drogi odpływu krwi z lewej komory serca,
 - nie leczona zastoinowa niewydolność serca,
 - niestabilna dusznica bolesna (dusznica spoczynkowa lub o postępującym nasileniu),
 - w ciągu miesiąca od zawału serca,
- ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby,
- jednoczesne stosowanie z:
 - silnym inhibitorem cytochromu CYP3A4 (patrz punkt 4.5),
 - lekami przeciwgrzybiczymi (takimi jak ketokonazol lub itraconazol),
 - antybiotykami makrolidowymi (takimi jak erytromycyna lub troleandomycyna),
 - lekami przeciwwirusowymi (takimi jak rytonawir),
 - cyklosporyną (patrz punkt 4.5),
 - sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Lerkanidypinę należy stosować ostrożnie u tych pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego, którzy nie mają wszczepionego rozrusznika serca. Mimo, że w przeprowadzonych badaniach klinicznych nie stwierdzono pogorszenia czynności komór serca przez lerkanidypinę, 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 bólów wieńcowych. W pojedynczych przypadkach może wystąpić zawał serca (patrz punkt 4.8).

Niewydolność nerek lub wątroby:

Produkt leczniczy Primacor należy podawać ostrożnie 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 może być zwiększone 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 spożywania alkoholu, ponieważ może nasilać rozszerzające naczynia działanie leków przeciwnadciśnieniowych.

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 lerkanidypiny (patrz punkt 4.5).

1 tabletką zawiera 60 mg laktozy, więc produktu nie należy podawać pacjentom z niedoborem laktazy, galaktozemią lub syndromem upośledzonego 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 lerkanidypiny chlorowodoru z inhibitorami cytochromu CYP3A4 (np. ketokonazolem, itraconazolem, 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 eutomeru 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 lerkanidypiny chlorowodoru i cyklosporyny powodowało 3-krotne zwiększenie stężenia lerkanidypiny w osoczu i 21% zwiększenie pola powierzchni pod krzywą dla cyklosporyny.

Pacjenci leczeni lerkanidypiną nie powinni spożywać 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.

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

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

Podawanie lerkanidypiny chlorowodoru 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, 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 digoksynę, a następnie 20 mg lerkanidypiny na dobę na czczo 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 pod kątem wystąpienia objawów zatrucia digoksyną.

Jednoczesne podawanie 20 mg na dobę 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%. Prawdopodobnie opisane oddziaływanie 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 spożywać alkoholu z powodu możliwości nasilenia działania hipotensyjnego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie lerkanidypiny u szczurów i królików nie spowodowało wystąpienia działania teratogennego i nie wpływało na ich płodność.

Produkt leczniczy Primacor jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w ciąży, ponieważ brak 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 produkt może przenikać do mleka kobiecego.

Produkt leczniczy Primacor jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią. Jeśli istnieje konieczność leczenia produktem Primacor, należy wcześniej przerwać karmienie 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

Jak każdy lek, lek Primacor może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

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

Do oceny działań niepożądanych przyjęto następujące częstości występowania:

Bardzo często: u więcej niż 1 na 10 pacjentów

Często: u 1 do 10 na 100 pacjentów

Niezbyt często: u 1 do 10 na 1000 pacjentów

Rzadko: u 1 do 10 na 10000 pacjentów

Bardzo rzadko: u mniej niż 1 na 10000 pacjentów

Nieznana: częstość nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko ($>1/10\ 000$ $<1/1\ 000$)	Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko ($>1/10\ 000$ $<1/1\ 000$)	Bóle mięśni
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często ($>1/1000$ $<1/100$)	Bóle i zawroty głowy
Zaburzenia psychiczne	Rzadko ($>1/10\ 000$ $<1/1\ 000$)	Bezsenna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Rzadko ($>1/10\ 000$ $<1/1\ 000$)	Nudności, niestrawność, biegunka, ból w nadbrzuszu, wymioty
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często ($>1/1000$ $<1/100$)	Obrzęki obwodowe
Zaburzenia serca	Rzadko ($>1/10\ 000$ $<1/1\ 000$)	Dławica piersiowa

Zaburzenia rytmu i częstości akcji serca	Niezbyt często ($>1/1000$ $<1/100$)	Częstoskurcz, uczucie kołatania serca
Naczynia (poza wieńcowe)	Niezbyt często ($>1/1000$ $<1/100$)	Uczucie uderzenia gorąca
Układ moczowy	Rzadko ($>1/10\ 000$ $<1/1\ 000$)	Wielomocz
Inne	Rzadko ($>1/10\ 000$ $<1/1\ 000$)	Oslabienie, zmęczenie

Po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano następujące działania niepożądane występujące bardzo rzadko ($<1/10\ 000$) w zgłoszeniach spontanicznych: przerost drąża, przemijający wzrost aktywności transaminaz wątrobowych, niedociśnienie, 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.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

4.9 Przedawkowanie

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zanotowano 2 przypadki przedawkowania leku (150 mg i 280 mg lerkanidypiny połkniętej w trakcie próby samobójczej). U pierwszego pacjenta wystąpiła senność i zastosowano płukanie żołądka. U drugiego pacjenta wystąpił wstrząs sercowy z ciężkim niedokrwieniem serca i łagodną niewydolnością nerek i zastosowano wysokie dawki katecholamin, furosemidu i glikozydów nasercowych oraz środki zwiększające objętość osocza. U obu pacjentów nie zaobserwowano następstw przedawkowania.

Tak jak w przypadku innych pochodnych dihydropirydyny podejrzewa się, że przedawkowanie może powodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych, objawiające 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 wielkość 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, hamujących przez błonowy transport jonów wapnia do komórek serca i mięśni gładkich. Działanie hipotensyjne jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczającego mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, które powoduje zmniejszenie całkowitego obwodowego oporu naczyniowego. Pomimo krótkiego okresu półtrwania w surowicy krwi, lerkanidypina charakteryzuje się długotrwałym działaniem dzięki dużemu powinowactwu i rozpuszczalności w tłuszczach błon komórkowych. Nie działa inotropowo ujemnie z powodu dużego powinowactwa do komórek mięśni gładkich naczyń.

Ponieważ działanie leku 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 (S)-enancjomer.

Oprócz badań klinicznych, potwierdzających skuteczność produktu Primacor w leczeniu łagodnego i umiarkowanego nadciśnienia tętniczego, przeprowadzono również niewielką, niekontrolowaną, randomizowaną próbę kliniczną leczenia pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym. 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, 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 $3,30 \text{ ng/ml} \pm 2,09 \text{ OS}$ i $7,66 \pm 5,90 \text{ OS}$.

Dwa enancjomery lerkanidypiny posiadają 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 (S) enancjomeru, czasy połowicznej eliminacji obydwu enancjomerów są niemal takie same. Nie zaobserwowano interkonwersji obu enancjomerów *in vivo*.

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

Biodostępność lerkanidypiny zwiększa się 4-krotnie po przyjęciu preparatu do 2 godzin po bogatotłuszczowym posiłku. Oznacza to, że produkt powinien być przyjmowany 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.

Primacor jest metabolizowany przez zespół enzymów cytochromu CYP3A4. W moczu i kale nie stwierdza się obecności substancji wyjściowej. Produkt 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 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 wynosi od 8 do 10 h, działanie lecznicze trwa przez 24 godziny dzięki dużemu powinowactwu do błon lipidów komórkowych. Nie zaobserwowano kumulacji produktu 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 w stosunku 1:3:8, a pole powierzchni pod krzywą obrazującą zmianę stężeń w osoczu w czasie - w stosunku 1:4:18. Wynika z tego, że efekt pierwszego przejścia zmniejsza się w miarę upływu czasu od przyjęcia dawki lerkanidypiny. 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 dializowanych 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 długoterminowych 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 implantacji, 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 i wydzielania ich do mleka.

Nie badano toksyczności poszczególnych metabolitów lerkanidypiny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, celuloza mikrokryształiczna, karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A), powidon, magnezu stearynian.

Otoczka tabletki: Opadry 02F25077 o składzie: 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 temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry wykonane z folii PVC/aluminium.

Opakowanie zawiera 7, 14, 28, 35, 42, 50, 56, 60, 90, 98 i 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Nie dotyczy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BERLIN-CHEMIE AG
(Menarini Group)
Glienicke Weg 125
12 489 Berlin, Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie MZ Nr: 17457

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

16.11.2010

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