

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PRIMACOR, 10 mg, tabletki powlekane

PRIMACOR, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

PRIMACOR, 10 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg lerkanidypiny chlorowodoru (co odpowiada 9,4 mg lerkanidypiny).

PRIMACOR, 20 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg lerkanidypiny chlorowodoru (co odpowiada 18,8 mg lerkanidypiny).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

PRIMACOR, 10 mg: każda tabletki powlekana zawiera 30 mg laktozy jednowodnej.

PRIMACOR, 20 mg: każda tabletki powlekana zawiera 60 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

PRIMACOR, 10 mg, tabletki powlekane

Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 6,5 mm, z rowkiem dzielącym po jednej stronie.

Linia podziału na tabletki ułatwia tylko jej przełamanie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

PRIMACOR, 20 mg, tabletki powlekane

Różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 8,5 mm, z rowkiem dzielącym po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie, co najmniej 15 minut przed posiłkiem. Dawkę można zwiększyć do 20 mg na dobę, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie.

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

U niektórych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane podczas stosowania leku przeciwnadciśnieniowego w monoterapii, korzystne może być dodanie produktu

lecniczego Primacor do leczenia beta-adrenolitykami (atenolol), lekami moczopędnymi (hydrochlorotiazyd) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (kaptopryl lub enalapryl).

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Chociaż dane farmakokinetyczne i doświadczenie kliniczne sugerują, że nie jest wymagane dostosowanie dawki dobowej, to jednak należy zachować szczególną ostrożność podczas rozpoczynania leczenia u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Primacor u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak danych.

Pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby

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

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

Sposób podawania

Środki ostrożności przed przyjęciem produktu leczniczego:

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zespół chorego węzła zatokowego

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

Zaburzenia czynności lewej komory serca

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

Choroba niedokrwienna serca

Istnieją doniesienia, że niektóre pochodne dihydropirydyny o krótkim działaniu mogą zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Mimo że lerkanidypina jest substancją długodziałającą, w przypadku tych pacjentów należy zachować ostrożność. Niektóre pochodne dihydropirydyny mogą w rzadkich przypadkach spowodować wystąpienie bólu w okolicy przedsercowej lub napadów dławicy piersiowej. Bardzo rzadko u pacjentów z wcześniej rozpoznaną dławicą piersiową może wystąpić zwiększenie częstości, wydłużenie czasu trwania i nasilenie napadów dławicowych. Obserwowano pojedyncze przypadki zawału mięśnia sercowego (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Należy zachować szczególną ostrożność podczas rozpoczynania leczenia u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Mimo że u tych pacjentów zazwyczaj zalecana dawka 10 mg jest tolerowana, należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki do 20 mg na dobę. Działanie przeciwnadciśnieniowe może być nasilone u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy rozważyć dostosowanie dawkowania.

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

Dializa otrzewnowa

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

Induktory CYP3A4

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

Alkohol

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

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód

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

Dzieci i młodzież

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lerkanidypiny u dzieci i młodzieży.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane

Inhibitory CYP3A4

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

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

Cyklosporyna

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

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

Grejpfruty lub sok grejpfrutowy

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

Jednoczesne stosowanie niezalecane

Induktory CYP3A4

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

Alkohol

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

Środki ostrożności oraz informacje dotyczące dostosowania dawki

Substraty CYP3A4

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

Midazolam

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

Metoprolol

Podczas jednoczesnego podawania lerkanidypiny z metoprololem, beta-adrenolitykiem, eliminowanym głównie przez wątrobę, biodostępność metoprololu nie uległa zmianie, natomiast lerkanidypiny zmniejszyła się o 50%. To działanie może być spowodowane zmniejszeniem przepływu krwi przez wątrobę, wywołanym przez beta-adrenolityki i może występować podczas stosowania

innych leków z tej grupy. Lerkanidypinę można więc bezpiecznie stosować z beta-adrenolitykami, ale może być konieczne dostosowanie jej dawki.

Digoksyna

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

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Fluoksetyna

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

Cymetydyna

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

Symwastatyna

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

Leki moczopędne i inhibitory ACE

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

Inne produkty lecznicze wpływające na ciśnienie tętnicze

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu lerkanidypiny na płodność. U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia zaobserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główce

plemników, które mogą mieć negatywny wpływ na zapłodnienie. W przypadku wielokrotnego nieudanego zabiegu zapłodnienia in vitro, jeśli nie znaleziono innej przyczyny niepowodzenia, należy uwzględnić wpływ antagonistów wapnia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Primacor wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Należy jednak zachować ostrożność, ponieważ mogą wystąpić zawroty głowy, osłabienie, zmęczenie i rzadko senność.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane, obserwowane podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu, których występowanie ma związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem lerkanidypiny, pogrupowane według klasyfikacji układowo-narządowej MedDRA i następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania obserwowane działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy	Senność, omdlenie	
Zaburzenia serca	Tachykardia, kołatanie serca		Dławica piersiowa	
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie skóry, np. twarzy	Niedociśnienie tętnicze		
Zaburzenia żołądka i jelit		Niestrawność, nudności, ból w nadbrzuszu	Wymioty, biegunka	Przerost dziąseł ¹ , mętnienie płynu odprowadzanego podczas dializy otrzewnowej ¹
Zaburzenia wątroby i dróg				Zwiększenie aktywności

żółciowych				aminotransferaz wątrobowych w osoczu ¹
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, świąd	Pokrzywka	Obrzęk naczynioruchowy ¹
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Wielomocz	Częste oddawanie moczu	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęki obwodowe	Osłabienie, zmęczenie	Ból w klatce piersiowej	

¹ działania niepożądane ze spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

Niektóre pochodne dihydropirydyny mogą w rzadkich przypadkach spowodować wystąpienie bólu w okolicy przedsercowej lub napadów dławicy piersiowej. Bardzo rzadko, u pacjentów z wcześniej rozpoznaną dławicą piersiową może wystąpić zwiększenie częstości występowania, wydłużenie czasu trwania lub nasilenie napadów dławicowych. Obserwowano pojedyncze przypadki zawału serca.

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

Objawy

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

Postępowanie

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

Należy szczególnie uważnie obserwować pacjentów, u których podejrzewa się zatrucie umiarkowane do ciężkiego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórczy antagoniści wapnia o dominującym działaniu naczyniowym – pochodne dihydropirydyny

Kod ATC: C08CA13

Mechanizm działania

Lerkanidypina jest antagonistą wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny, hamującym przezłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia serca i mięśni gładkich naczyń. Mechanizm jej działania przeciwnadciśnieniowego jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczającego mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, co powoduje zmniejszenie całkowitego obwodowego oporu naczyniowego.

Działanie farmakodynamiczne

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

Ponieważ rozszerzenie naczyń, powodowane przez produkt leczniczy Primacor, rozwija się stopniowo, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym rzadko występuje ostre niedociśnienie tętnicze z odruchową tachykardią.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

Oprócz badań klinicznych przeprowadzonych w celu potwierdzenia wskazań terapeutycznych, również w niewielkim, niekontrolowanym, ale randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym (średnia wartość \pm SD rozkurczowego ciśnienia tętniczego $114,5 \pm 3,7$ mmHg) wykazano, że ciśnienie tętnicze zmniejszyło się do wartości prawidłowych u 40% z 25 pacjentów przyjmujących Primacor w dawce 20 mg raz na dobę i u 56% z 25 pacjentów przyjmujących Primacor w dawce 10 mg dwa razy na dobę.

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, Primacor skutecznie obniżał skurczowe ciśnienie tętnicze z początkowych średnich wartości $172,6 \pm 5,6$ mmHg do wartości $140,2 \pm 8,7$ mmHg.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań klinicznych u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Primacor podany doustnie w dawce 10 - 20 mg wchłania się całkowicie, a maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 1,5 - 3 godzin od przyjęcia dawki i wynosi odpowiednio $3,30$ ng/ml \pm 2,09 SD i $7,66$ ng/ml \pm 5,90 SD.

Dwa enancjomery lerkaniidypiny wykazują podobny profil stężenia w osoczu: czas wystąpienia maksymalnego stężenia w osoczu jest taki sam, maksymalne stężenie w osoczu i pole powierzchni pod krzywą (AUC) są średnio 1,2 razy większe dla (S)-enancjomeru, a okres półtrwania w fazie eliminacji obydwu enancjomerów jest zasadniczo taki sam. Nie obserwowano wzajemnej przemiany enancjomerów „*in vivo*”.

Z powodu nasilonego efektu pierwszego przejścia, całkowita biodostępność produktu leczniczego Primacor, podawanego doustnie pacjentom po posiłku, wynosi około 10%, ale zmniejsza się do 1/3 po podaniu zdrowym ochotnikom na czczo.

Dostępność produktu leczniczego Primacor po podaniu doustnym zwiększa się 4-krotnie po zastosowaniu lerkaniidypiny chlorowodoru do 2 godzin po posiłku bogatym w tłuszcz. Dlatego Primacor należy przyjmować przed posiłkami.

Dystrybucja

Dystrybucja z osocza do tkanek i narządów jest szybka i rozległa.

Stopień wiązania z białkami osocza przekracza 98%. Ponieważ stężenie białek w osoczu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub wątroby jest zmniejszone, może nastąpić zwiększenie wolnej frakcji leku w osoczu krwi.

Metabolizm

Produkt leczniczy Primacor jest w znacznym stopniu metabolizowany przez izoenzym CYP3A4. Ani w moczu, ani w kale nie stwierdza się obecności substancji macierzystej. Produkt przekształca się głównie do nieczynnych metabolitów i około 50% dawki jest wydalane z moczem.

W badaniach „*in vitro*” z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazano, że lerkaniidypina w pewnym stopniu hamuje aktywność CYP3A4 i CYP2D6 w stężeniach, odpowiednio, 160- i 40-krotnie większych niż maksymalne stężenie osiągnięte w osoczu po podaniu dawki 20 mg.

Ponadto badania interakcji u ludzi wykazały, że lerkaniidypina nie zmienia stężenia midazolamu (typowego substratu CYP3A4) ani metoprololu (typowego substratu CYP2D6) w osoczu. Dlatego nie przewiduje się hamowania biotransformacji leków metabolizowanych przez CYP3A4 i CYP2D6 podczas stosowania terapeutycznych dawek produktu leczniczego Primacor.

Eliminacja

Eliminacja odbywa się głównie na drodze biotransformacji.

Średni końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 8 - 10 godzin, a działanie lecznicze trwa przez 24 godziny wskutek silnego wiązania z lipidami błony komórkowej. Nie zaobserwowano kumulacji po podaniu wielokrotnym.

Liniowość lub nieliniowość

Stężenie produktu leczniczego Primacor w osoczu po podaniu doustnym lerkaniidypiny chlorowodoru nie jest wprost proporcjonalne do podanej dawki (kinetyka nieliniowa). Po podaniu dawki 10, 20 lub 40 mg, maksymalne, obserwowane stężenia w osoczu były w stosunku 1:3:8, a pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu do czasu (AUC) w stosunku 1:4:18, co sugeruje postępujące

wysycanie metabolizmu pierwszego przejścia. Zgodnie z tym, dostępność zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki.

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, właściwości farmakokinetyczne lerkanidypiny są podobne jak w populacji ogólnej; u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub poddawanych dializoterapii obserwuje się większe stężenie lerkanidypiny w osoczu (o około 70%).

U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby, ogólnoustrojowa biodostępność lerkanidypiny może być zwiększona, ponieważ lek jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozmnażanie nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla ludzi.

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

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

Lerkanidypina nie wykazywała działania genotoksycznego ani rakotwórczego.

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

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

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

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

Nie przeprowadzono osobnych badań toksyczności metabolitów lerkanidypiny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)

Powidon

Magnezu stearynian

PRIMACOR, 10 mg, tabletki powlekane

Mieszanka otoczki tabletki:

Hypromeloza

Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 6000
Żelaza tlenek żółty (E 172)

PRIMACOR, 20 mg, tabletki powlekane
Mieszanina otoczki Opadry 02F25077:
Hypromeloza
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 6000
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

PRIMACOR, 10 mg, tabletki powlekane: Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

PRIMACOR, 20 mg, tabletki powlekane: Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.

PRIMACOR, 10 mg, tabletki powlekane jest dostępny w opakowaniach zawierających 14, 28, 60 i 90 tabletek powlekanych.*

PRIMACOR, 20 mg, tabletki powlekane jest dostępny w opakowaniach zawierających 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 produktu leczniczego

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PRIMACOR, 10 mg, tabletki powlekane
Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12 489 Berlin
Niemcy

PRIMACOR, 20 mg, tabletki powlekane
Berlin-Chemie AG

(Menarini Group)
Glienicke Weg 125
12 489 Berlin
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PRIMACOR, 10 mg, tabletki powlekane: 9285
PRIMACOR, 20 mg, tabletki powlekane: 17457

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

PRIMACOR, 10 mg, tabletki powlekane
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.03.2002
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.02.2012

PRIMACOR, 20 mg, tabletki powlekane
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.11.2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19.10.2015

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

24.06.2021