

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Karnidin, 10 mg, tabletki powlekane
Karnidin, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 10 mg lerkanidypiny chlorowodoru, co odpowiada 9,4 mg lerkanidypiny.

Jedna tabletki powlekana zawiera 20 mg lerkanidypiny chlorowodoru, co odpowiada 18,8 mg lerkanidypiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Żółte, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z linią podziału z jednej strony i gładkie z drugiej strony. Średnica tabletki wynosi 6,5 mm.

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

Różowe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z linią podziału z jednej strony i gładkie z drugiej strony. Średnica tabletki wynosi 8,5 mm.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Karnidin jest wskazany w leczeniu łagodnego do umiarkowanego nadciśnienia tętniczego samoistnego u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Dostosowywanie dawki powinno odbywać się stopniowo, ponieważ maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje po około 2 tygodniach.

U niektórych pacjentów ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania preparatu przeciwnadciśnieniowego w monoterapii. W takim przypadku korzystne może być dodanie lerkanidypiny do leczenia beta-adrenolitykiem (atenolol), lekiem moczopędnym (hydrochlorotiazyd) lub inhibitorem konwertazy angiotensyny (kaptopryl lub enalapryl).

Ponieważ krzywa zależności reakcji od dawki jest rosnąca z osiągnięciem plateau w zakresie dawek 20 - 30 mg, mało prawdopodobne jest, aby skuteczność zwiększała się podczas stosowania większych dawek; mogą natomiast nasilać się działania niepożądane.

Osoby w podeszłym wieku:

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

Dzieci i młodzież:

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności lerkaniidypiny chlorowodoru u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Brak danych.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby:

Należy zachować szczególną ostrożność podczas rozpoczynania leczenia u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Chociaż zazwyczaj zalecana dawka może być tolerowana przez pacjentów z tych grup, należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki do 20 mg na dobę. Działanie przeciwnadciśnieniowe może być nasilone u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy rozważyć dostosowanie dawki.

Stosowanie lerkaniidypiny u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby lub ciężką niewydolnością nerek (GFR < 30 ml/min), w tym u pacjentów poddawanych dializoterapii jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę należy połknąć popijając wystarczającą ilością płynu (np. jedną szklanką wody).

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, na inne pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- zwężenie drogi odpływu 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 podawanie z:
 - silnymi inhibitorami 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 lerkaniidypiny 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 lerkaniidypiny na czynność komór serca, należy zachować ostrożność 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 lerkaniidypina 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).

Stosowanie u osób z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby:

Należy zachować szczególną ostrożność podczas rozpoczynania leczenia u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Chociaż zazwyczaj zalecana dawka wynosząca 10 mg może być 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 dawki.

Stosowanie lerkaniidypiny jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby lub nerek (GFR < 30 ml/min), w tym u pacjentów poddawanych hemodializoterapii (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Dializa otrzewnowa

Stosowanie lerkaniidypiny 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 lerkaniidypiny. 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

Preparaty indukujące CYP3A4, takie jak leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina, karbamazepina) oraz ryfampicyna mogą zmniejszać stężenie lerkaniidypiny w osoczu, dlatego skuteczność lerkaniidypiny może być mniejsza niż oczekiwana (patrz punkt 4.5).

Alkohol

Należy unikać spożywania alkoholu, gdyż może on nasilać działanie rozszerzające naczynia krwionośne produktów leczniczych przeciwnadciśnieniowych (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jedną tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Dzieci i młodzież

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lerkaniidypiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane

Inhibitory CYP3A4

Wiadomo, że lerkaniidypina jest metabolizowana przez enzym CYP3A4, dlatego jednoczesne podawanie leków hamujących CYP3A4 może wpływać na metabolizm i wydalanie lerkaniidypiny.

Badanie interakcji z silnym inhibitorem CYP3A4, ketokonazolem, wykazało znaczne zwiększenie stężenia lerkanidypiny w osoczu (15-krotne zwiększenie AUC i 8-krotne zwiększenie C_{max} eutomeru S-lerkanidypiny).

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

Cyklosporyna

Po jednoczesnym podaniu lerkanidypiny i cyklosporyny obserwowano zwiększenie stężenia obu tych substancji w osoczu. W badaniu z udziałem młodych, zdrowych ochotników wykazano, że w przypadku podania cyklosporyny 3 godziny po przyjęciu lerkanidypiny stężenie lerkanidypiny w osoczu nie uległo zmianie, natomiast AUC cyklosporyny zwiększyło się o 27%. Jednakże, jednoczesne podanie lerkanidypiny z cyklosporyną powoduje 3-krotne zwiększenie stężenia lerkanidypiny w osoczu oraz 21% zwiększenie AUC cyklosporyny.

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

Grejpfruty lub sok grejpfrutowy

Podobnie jak w przypadku innych pochodnych dihydropirydiny, metabolizm lerkanidypiny jest wrażliwy na hamowanie przez sok grejpfrutowy, wskutek czego zwiększa się dostępność układowa lerkanidypiny i nasila działanie hipotensyjne. Podczas stosowania lerkanidypiny nie należy pić soku grejpfrutowego (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie nie zalecane

Induktory CYP3A4

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania lerkanidypiny z lekami indukującymi CYP3A4, takimi jak leki przeciwdrgawkowe (fenytoina, karbamazepina) i ryfampicyna, ponieważ działanie przeciwnadciśnieniowe może ulec osłabieniu, co wymaga częstszego niż zwykle monitorowania ciśnienia tętniczego.

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 przeciwaritmiczne 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, β -adrenolitykiem wydalonym głównie przez wątrobę, biodostępność metoprololu nie uległa zmianie, natomiast lerkanidypiny była mniejsza o 50%. Może to być spowodowane zmniejszeniem przepływu krwi przez wątrobę pod wpływem β -adrenolityków i dlatego może wystąpić także podczas stosowania innych leków z tej grupy. W konsekwencji, lerkanidypinę można bezpiecznie podawać z lekami o działaniu β -adrenolitycznym, ale konieczne może być dostosowanie 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

Badanie interakcji z fluoksetyną (inhibitorem CYP2D6 i CYP3A4), przeprowadzone z udziałem ochotników w wieku 65 ± 7 lat (średnia \pm odchylenie standardowe), nie wykazało klinicznie istotnych modyfikacji farmakokinetyki lerkanidypiny.

Cymetydyna

Jednoczesne podawanie cymetydyny w dawce 800 mg na dobę nie powodowało znaczących zmian stężenia lerkanidypiny w osoczu, ale podczas stosowaniu większych dawek wymagana jest ostrożność, ponieważ biodostępność i działanie hipotensyjne lerkanidypiny mogą ulec zwiększeniu.

Symwastatyna

Podczas wielokrotnego, jednoczesnego podawania 20 mg lerkanidypiny z 40 mg symwastatyny, AUC lerkanidypiny nie uległo znaczącej modyfikacji, natomiast AUC symwastatyny zwiększyło się o 56%, a jej czynnego metabolitu β -hydroksykwasu o 28%. Jest mało prawdopodobne, aby te zmiany miały znaczenie kliniczne. Wystąpienie interakcji jest mało prawdopodobne, jeśli lerkanidypina jest podawana rano, a symwastatyna wieczorem, co jest zgodne ze wskazaniami dla tych leków.

Leki moczopędne i inhibitory ACE

Lerkanidypinę podawano bezpiecznie z lekami moczopędnymi oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny.

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 lerkanidypiny 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. Lerkanidypiny nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu lerkanidypiny na płodność. U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia zgłoszono 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, należy uwzględnić wpływ antagonistów wapnia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lerkanidypina wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże należy 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 ($< 1/10000$); nie znana (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.

	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nie znana
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 żółciowych				Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych w osoczu ¹
Zaburzenia skóry i tkanki podskórne		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	Oslabienie Zmęczenie	Ból w klatce piersiowej	

¹działania 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.

Wydaje się, że lerkanidypina nie wpływa niekorzystnie na stężenie cukru we krwi oraz stężenie lipidów w surowicy.

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 181 C, 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: Antagoniści wapnia, pochodne dihydropirydyny.

kod ATC: C08CA13

Mechanizm działania

Lerkanidypina jest antagonistą wapnia z grupy dihydropirydyny; hamuje przezłonowy transport wapnia do mięśni gładkich oraz mięśnia serca. Mechanizm jej działania hipotensyjnego polega na bezpośrednim rozluźnieniu mięśni gładkich naczyń, przez co zmniejsza się całkowity opór obwodowy.

Działanie farmakodynamiczne

Pomimo krótkiego farmakokinetycznego okresu półtrwania w osoczu, lerkanidypina wykazuje przedłużone działanie przeciwnadciśnieniowe dzięki dużemu współczynnikowi podziału błonowego oraz nie wykazuje ujemnego działania inotropowego, z powodu dużej selektywności naczyniowej. Ponieważ wazodilatacja (rozszerzenie naczyń) pod wpływem lerkanidypiny odbywa się stopniowo, u pacjentów z nadciśnieniem rzadko obserwowano ostry spadek ciśnienia z odruchową tachykardią. Tak jak w przypadku innych asymetrycznych pochodnych 1,4– dihydropirydyny, za aktywność hipotensyjną lerkanidypiny, która jest racematem, odpowiada głównie jej enancjomer (S).

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 wsparcia wskazań terapeutycznych lerkanidypiny, dalsze niewielkie, niekontrolowane, ale randomizowane badanie pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym (średnie ciśnienie rozkurczowe \pm odchylenie standardowe wynosiło $114,5 \pm 3,7$ mmHg) wykazało, że ciśnienie krwi ulegało normalizacji u 40% z 25 pacjentów przyjmujących lerkanidypinę w dawce 20 mg raz dziennie oraz u 56% z 25 pacjentów, przyjmujących lek w dawce 10 mg dwa razy dziennie. W podwójnie ślepych, randomizowanym, kontrolowanym wobec placebo badaniu u pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, lerkanidypina skutecznie obniżała skurczowe ciśnienie krwi od średniej początkowej wartości wynoszącej $172,6 \pm 5,6$ mmHg do $140,2 \pm 8,7$ mmHg.

Nie przeprowadzono badań klinicznych w populacji pediatrycznej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu dawki 10-20 mg lerkanidypina wchłania się całkowicie, a szczytowe stężenie w osoczu wynosi $3,30$ ng/ml \pm $2,09$ odchylenie standardowe oraz $7,66$ ng/ml \pm $5,90$ odchylenie standardowe, odpowiednio, po około 1,5 -3 godzinach po podaniu.

Dwa enancjomery lerkanidypiny wykazują podobny profil w osoczu: czas do osiągnięcia szczytowego stężenia w osoczu jest taki sam, szczytowe stężenie w osoczu oraz AUC są przeciętnie, 1,2 razy

większe dla enancjomeru (S), zaś okresy połowicznej eliminacji dwóch enancjomerów są w gruncie rzeczy takie same. Nie obserwuje się wzajemnej konwersji enancjomerów „*in vivo*”.

Z powodu intensywnego metabolizmu pierwszego przejścia, biodostępność lerkanidypiny podanej doustnie pacjentom po spożyciu posiłku wynosi około 10 %, przy czym zmniejsza się do 1/3, gdy lek został podany zdrowym ochotnikom na czczo.

Dostępność lerkanidypiny po podaniu doustnym wzrasta 4-krotnie, gdy lek jest podawany przed upływem 2 godzin po spożyciu wysokotłuszczowego posiłku. Dlatego lerkanidypinę należy przyjmować przed posiłkiem.

Dystrybucja

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

Stopień wiązania lerkanidypiny z białkami osocza przekracza 98%. Ponieważ u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub wątroby stężenie białek osocza jest zmniejszone, wolna frakcja substancji czynnej może się zwiększać.

Metabolizm

Lerkanidypina jest intensywnie metabolizowana przez CYP3A4; nie stwierdza się macierzystej substancji czynnej w moczu oraz kale. Lek jest w większości inaktywowany do nieaktywnych metabolitów, a około 50% podanej dawki jest wydalane z moczem.

Badanie „*in vitro*” na ludzkich mikrosomach wątrobowych wykazały, że lerkanidypina do pewnego stopnia hamuje CYP3A4 i CYP2D6, odpowiednio w stężeniu 160- i 40-krotnie wyższym niż szczytowe stężenie osiągnięte w osoczu po podaniu dawki 20 mg.

Ponadto, badania interakcji u ludzi wykazały, że lerkanidypina nie wpływa na stężenie midazolamu w osoczu, typowego substratu CYP3A4 oraz metoprololu, typowego substratu CYP2D6. Dlatego nie przewiduje się hamowania biotransformacji leków metabolizowanych przez CYP3A4 i CYP2D6 pod wpływem terapeutycznych dawek lerkanidypiny.

Eliminacja

Eliminacja odbywa się zasadniczo przez biotransformację.

Średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wyliczono na 8-10 godzin, zaś aktywność terapeutyczna utrzymuje się przez 24 godziny wskutek silnego wiązania leku z błonami lipidowymi. Wielokrotne podawanie nie powoduje kumulacji leku.

Liniowość/ nieliniowość

Po doustnym podaniu lerkanidypiny stężenie leku w osoczu nie jest bezpośrednio proporcjonalne do dawki (kinetyka nieliniowa). Po podaniu 10, 20 lub 40 mg obserwowano maksymalne stężenia w osoczu w stosunku 1:3:8, zaś pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu w stosunku 1:4:18, co sugeruje postępujące wysycenie metabolizmu pierwszego przejścia. Zgodnie z tym dostępność zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego wykazano, że farmakokinetyka lerkanidypiny jest podobna do obserwowanej w ogólnej populacji pacjentów: u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów dializowanych stwierdzono większe (o około 70%) stężenie substancji czynnej. U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby, układowa biodostępność lerkanidypiny jest prawdopodobnie zwiększona, ponieważ w prawidłowych warunkach lek jest intensywnie 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.

Farmakologiczne badania bezpieczeństwa u zwierząt wykazały brak wpływu leku w dawkach stosowanych w nadciśnieniu na autonomiczny układ nerwowy, ośrodkowy układ nerwowy oraz układ pokarmowy.

Istotne efekty, obserwowane w długoterminowych badaniach u szczurów i psów, przypominały w sposób bezpośredni znane efekty wysokich dawek leków z grupy antagonistów wapnia, odzwierciedlając głównie nasiloną aktywność farmakodynamiczną.

Lerkanidypina nie wykazywała działania genotoksycznego oraz kancerogennego.

Leczenie lerkanidypiną nie wpływało na płodność oraz czynności rozrodcze u szczurów.

Nie było danych wskazujących na efekt teratogeny u szczurów i królików; jednakże u szczurów lerkanidypina w wysokich dawkach indukowała przed i poimplantacyjne poronienia oraz opóźnienie rozwoju płodu.

Chlorowodorek lerkanidypiny, podawany w dużych dawkach (12 mg/kg/dobę) w trakcie porodu powodował dystocję.

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

W badaniach toksyczności nie oceniano osobno metabolitów leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Karnidin, 10 mg, tabletki powlekane

Rdzeń:

Skrobia kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Poloksamer 188
Sodu stearylofumarat
Makrogol 6000

Otoczka:

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

Karnidin, 20 mg, tabletki powlekane

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Powidon K30

Sodu stearylofumaran

Otoczka:

Hypromeloza

Makrogol 6000

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Karnidin, 10 mg, tabletki powlekane

Blistry PVC/Aluminium lub PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowania: 7, 14, 28, 35, 42, 50, 56, 98, 100, 280 (10 x 28) tabletek powlekanych.

Karnidin, 20 mg, tabletki powlekane

Blistry PVC/Aluminium lub PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowania: 7, 14, 28, 35, 42, 50, 56, 98, 100, 280 (10 x 28) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Karnidin, 10 mg, tabletki powlekane

Pozwolenie nr: 17100

Karnidin, 20 mg, tabletki powlekane

Pozwolenie nr: 17101

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.08.2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26.08.2016

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

11.09.2020