

Склад

действующее вещество: lercanidipine;

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит гидрохлорида лерканидипина 20 мг, что соответствует лерканидипину 18,8 мг;

другие составляющие: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмальгликолят (тип А), повидон К 30, стеарат магния;

Оболочка: Opadry 02F25077 (гипромелоза, тальк, титана диоксид (E 171), макрогол 6000, железа оксид (E 172)).

Лікарська форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: розового цвета круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с чертой для деления с одной стороны.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

Фармакотерапевтична група

Селективные антагонисты кальция с преимущественным действием на сосуды. Производные дигидропиридина. Код АТХ С08С А13.

Фармакодинаміка

Механизм действия

Лерканидипин – это антагонист кальция дигидропиридиновой группы, подавляющий трансмембранный поток кальция в клетки сердца и гладкие мышцы. Механизм антигипертензивного действия лерканидипина обусловлен прямым релаксирующим действием на гладкие мышцы сосудов, вследствие чего снижается общее сосудистое периферическое сопротивление.

Фармакодинамические эффекты

Несмотря на короткий период полувыведения лерканидипина, он оказывает пролонгированное антигипертензивное действие за счет высокого коэффициента мембранного распределения и лишен отрицательного инотропного действия благодаря его высокой сосудистой селективности. Поскольку вазодилатация,

вызванная гидрохлоридом лерканидипина, происходит постепенно, то острая артериальная гипотензия с рефлекторной тахикардией у больных артериальной гипертензией наблюдается редко.

Как и у других асимметричных 1,4-дигидропиридинов, антигипертензивное действие лерканидипина обусловлено главным образом его (S)-энантиомером.

Клиническая эффективность и безопасность

Клиническая эффективность и безопасность лерканидипина в дозе от 10 до 20 мг один раз в сутки была оценена в ходе двойного слепого, плацебо-контролируемого клинического исследования (при участии 1200 пациентов, принимавших лерканидипин, и 603 пациентов, принимавших плацебо). в ходе активноконтролируемых и долгосрочных неконтролируемых клинических исследованиях с участием 3676 пациентов, страдающих артериальной гипертензией.

Большинство клинических исследований были проведены с участием пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией от легкой до средней степени тяжести (включая пациентов пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом), принимавших лерканидипин отдельно или в сочетании с ингибиторами ангиотензинпревращающего препарата. .

В дополнение к клиническим исследованиям, проведенным для подтверждения терапевтических показаний, еще одно небольшое неконтролируемое, но рандомизированное исследование пациентов с тяжелой степенью артериальной гипертензии (среднее значение \pm стандартное отклонение диастолического давления крови составляет $114,5 \pm 3,7$ мм рт.ст.). , что артериальное давление нормализовалось у 40% из 25 пациентов при приеме лерканидипина гидрохлорида в дозе 20 мг один раз в сутки, и у 56% из 25 пациентов при приеме два раза в сутки по 10 мг препарата.

В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании при сравнении с плацебо у пациентов с изолированной систолической гипертензией лерканидипин гидрохлорид эффективно снижал систолическое АД от среднего начального значения $172,6 \pm 5,6$ мм рт.ст. до значения $140,2 \pm 8,7$ мм рт.ст.

Никаких клинических испытаний у детей не проводилось.

Фармакокінетика

Абсорбция

Лерканидипина гидрохлорид полностью всасывается после перорального применения 10–20 мг, а максимальная концентрация в плазме крови составляет $3,30 \pm 2,09$ нг/мл и $7,66 \pm 5,90$ нг/мл соответственно, достигается через 1,5– 3 часа после приема.

Два энантиомера лерканидипина демонстрируют подобный профиль концентрации в плазме крови: время достижения максимальной концентрации в плазме крови одинаковое, максимальная концентрация в плазме и AUC в среднем в 1,2 раза выше (S)-энантиомера, а период полувыведения двух энантиомеров в основном одинаковый. . Взаимопревращения энантиомеров в исследованиях *in vivo* не наблюдалось.

Вследствие высокого метаболизма при первом прохождении через печень абсолютная биодоступность лерканидипина гидрохлорида, принятого пациентом после еды, составляет примерно 10%, при этом она уменьшалась до $\frac{1}{3}$ этого значения, если препарат применяли здоровым добровольцам натощак.

Биодоступность лерканидипина гидрохлорида после перорального приема увеличивается в 4 раза, если его принимать не ранее чем через 2 ч после употребления очень жирной пищи, поэтому лекарственное средство следует принимать перед едой.

Распределение

Распределение из плазмы крови в ткани и органы быстро и обширно.

Степень связывания лерканидипина с белками сыворотки крови превышает 98%. Поскольку содержание белков плазмы у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек или печени уменьшено, свободная фракция лекарственного средства может быть увеличена.

Биотрансформация

Лерканидипина гидрохлорид активно метаболизируется ферментом CYP3A4; неизмененный препарат в моче и кале не обнаруживается. Он превращается главным образом в неактивные метаболиты и около 50% принятой дозы выводится из организма с мочой.

Эксперименты *in vitro* с человеческими микросомами печени продемонстрировали, что лерканидипин несколько угнетает CYP3A4 и CYP2D6 при концентрациях в 160 и 40 раз соответственно выше, чем его пиковые концентрации в плазме крови, достигаемые после применения дозы 20 мг. Кроме того, изучение взаимодействия у людей доказало, что лерканидипин не модифицирует уровень мидазолама, типичного субстрата CYP3A4 в плазме крови

или метопролола, типичного субстрата CYP2D6. Таким образом, при применении гидрохлорида лерканидипина в терапевтических дозах биотрансформации препаратов, метаболизирующихся CYP3A4 или CYP2D6, ожидать не следует.

Элиминация

Элиминация происходит главным образом из-за биотрансформации.

Средний период полувыведения составляет 8–10 ч, а терапевтическое действие длится 24 ч вследствие высокой степени связывания лерканидипина с липидами клеточных мембран. При повторном применении кумуляция не наблюдалась.

Линейность/нелинейность

При пероральном применении лерканидипина гидрохлорида его концентрация в плазме крови не прямо пропорциональна принятой дозе (нелинейная кинетика). После приема 10, 20 или 40 мг максимальные концентрации в плазме наблюдались соотношением 1:3:8, а площади под кривыми зависимости концентрации от времени в плазме имели соотношение 1:4:18, что указывает на постепенное насыщение метаболизма при первом прохождении. Таким образом, биодоступность лерканидипина увеличивается с повышением дозы.

Особые группы пациентов

Было показано, что фармакокинетика лерканидипина у пациентов пожилого возраста и у пациентов с нарушением функции почек или печени слабой или средней степени тяжести подобна наблюдаемой в общей популяции. У больных с тяжелой степенью дисфункции почек или у больных, которым проводятся сеансы гемодиализа, концентрации лекарства были выше (примерно 70%). У пациентов со средней или тяжелой степенью нарушения функции печени системная биодоступность лерканидипина, вероятно, увеличивается, поскольку он метаболизируется главным образом в печени.

Фармакологические исследования по безопасности, проводимые на животных, показали отсутствие влияния на вегетативную нервную систему, на центральную нервную систему или на желудочно-кишечную функцию при антигипертензивных дозах.

Данные, полученные в ходе доклинических стандартных фармакологических исследований безопасности, исследований токсичности многократных доз, генотоксичности, канцерогенного потенциала, а также репродуктивной токсичности, указывают на отсутствие особой опасности лекарственного средства для человека.

Значительные эффекты, наблюдавшиеся в длительных исследованиях на крысах и собаках, прямо или косвенно были связаны с известным влиянием высоких доз антагонистов кальция, то есть были следствием чрезмерно высокой фармакодинамической активности.

Лерканидипин не является генотоксическим и не представляет канцерогенной опасности.

На фертильность и общую репродуктивную способность у крыс лерканидипин не влиял.

Лечение лерканидипином не оказывало никакого влияния на тератогенность у крыс и кроликов, однако у крыс введение высоких доз приводило к гибели потомства в пред- и постимплантационный период, а также к замедлению внутриутробного развития.

Применение высоких доз гидрохлорида лерканидипина (12 мг/кг/сут) во время родов может приводить к дистоции. Процесс распределения лерканидипина и/или метаболитов в организме беременных животных и их проникновение в молоко не изучали.

Оценку метаболитов в токсикологических исследованиях не проводили отдельно.

Показания

Эссенциальная гипертензия легкой или умеренной степени тяжести.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или другим дигидропиридинам или любому вспомогательному веществу лекарственного средства (см. раздел «Состав»).
- обструкция сосудов, выходящих из левого желудочка.
- нелеченная застойная сердечная недостаточность.
- нестабильная стенокардия или недавно перенесенный (в течение 1 месяца) инфаркт миокарда.
- тяжелая печеночная недостаточность.
- тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 30 мл/мин), включая пациентов, проходящих диализ.
- одновременное применение с сильными ингибиторами СYP3A4, циклоспорином, грейпфрутом или соком грейпфрута (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Одновременное применение противопоказано

Ингибиторы CYP3A4

Известно, что лерканидипин метаболизируется под влиянием фермента CYP3A4 и поэтому ингибиторы фермента CYP3A4, применяемые вместе с лерканидипином, могут влиять на процесс его метаболизма и элиминации.

Исследование взаимодействия с сильным ингибитором CYP3A4, кетоконазолом показало значительное повышение в плазме крови концентрации лерканидипина (15-кратное увеличение значения AUC (площадь под кривой) и 8-кратное увеличение значения C_{max} эутомера S-лерканидипина).

Следует избегать одновременного применения лерканидипина с ингибиторами CYP3A4, такими как кетоконазол, итраконазол, ритонавир, эритромицин, тролеандомицин, кларитромицин (см. «Противопоказания»).

Циклоспорин

Наблюдалось увеличение концентрации в плазме крови как лерканидипина, так и циклоспорина при их одновременном применении. Исследование с участием молодых здоровых добровольцев показало, что если прием циклоспорина проходил через 3 часа после приема лерканидипина, то концентрация лерканидипина в плазме не изменялась, тогда как значение AUC циклоспорина увеличивалось на 27%. Однако одновременное применение лерканидипина и циклоспорина приводит к увеличению концентрации лерканидипина в плазме крови в 3 раза, а значение AUC циклоспорина увеличивается на 21%.

Не следует применять циклоспорин и лерканидипин (см. раздел «Противопоказания»).

Грейпфрут или сок грейпфрута

Как и у других дигидропиридинов, метаболизм лерканидипина замедляется под влиянием грейпфрута или сока грейпфрута с последующим повышением системной доступности лерканидипина и усилением гипотензивного действия. Лерканидипин не следует принимать с грейпфрутом или соком грейпфрута (см. «Противопоказания»).

Одновременное применение не рекомендуется

Индукторы CYP3A4

Следует с осторожностью применять лерканидипин с индукторами CYP3A4, такими как противосудорожные средства (например, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин) и рифампицин, поскольку может снизиться антигипертензивный эффект. Также следует чаще обычного контролировать артериальное давление (см. раздел «Особенности применения»).

Алкоголь

Следует избегать употребления алкоголя, поскольку он может усиливать действие вазодилатирующих антигипертензивных лекарств (см. раздел «Особенности применения»).

Меры предосторожности, включая корректировку дозы

Субстраты CYP3A4

Следует быть осторожным при одновременном применении гидрохлорида лерканидипина с другими субстратами CYP3A4, такими как терфенадин, астемизол, антиаритмическими средствами III класса (такие как амиодарон, квинидин, соталол).

Мидазолом

Одновременное применение мидазолама и лерканидипина в дозе 20 мг у добровольцев пожилого возраста приводило к увеличению всасывания лерканидипина (приблизительно на 40%) и уменьшению скорости его всасывания (T_{max} 3 часа вместо 1,75 часа), а концентрация мидазола.

Метопролол

Одновременное применение лерканидипина и метопролола (блокатор, выводимый из организма преимущественно через печень) не выявило изменения биодоступности метопролола, тогда как биодоступность лерканидипина снижалась на 50%. Этот эффект может быть связан с уменьшением печеночного кровотока, вызванного β -адреноблокаторами и может возникать при применении других препаратов этого класса. Следовательно, лерканидипин можно без оговорок применять с β -адреноблокаторами, но при этом может потребоваться корректировка его дозы.

Дигоксин

Одновременное применение лерканидипина в дозе 20 мг пациентам, постоянно принимавшим β -метилдигоксин, не выявило никакого фармакокинетического взаимодействия. Однако отмечалось повышение C_{max} дигоксина на 33%, в то время как не происходило значительных изменений ни AUC, ни почечного

клиренса. Пациенты, одновременно применяющие лерканидипин и дигоксин, должны находиться под строгим контролем по поводу возможного появления признаков интоксикации дигоксином.

Другие взаимодействия

Флуоксетин

Исследования по взаимодействию с флуоксетином (ингибитором CYP2D6 и CYP3A4), проводившимся с участием добровольцев в возрасте 65 ± 7 лет (среднее значение \pm стандартное отклонение), показали отсутствие клинически значимых изменений фармакокинетики лерканидипина.

Циметидин

Одновременное применение циметидина в суточной дозе 800 мг в сутки не влечет за собой существенных изменений концентрации лерканидипина в крови, но при большей дозе следует соблюдать осторожность, поскольку может увеличиться биодоступность и антигипертензивное действие лерканидипина.

Симвастатин

Когда лерканидипин в дозе 20 мг повторно применяли с 40 мг симвастатина, показатель AUC лерканидипина изменялся незначительно, тогда как показатель AUC симвастатина увеличивался на 56%, а показатель AUC его активного метаболита β -гидроксикислоты – на 28%. Маловероятно, что такие изменения клинически значимы. Не ожидается взаимодействия, если принимать лерканидипин утром, а симвастатин вечером, как это рекомендовано для применения этого лекарственного средства.

Диуретики и ингибиторы АПФ

Лерканидипин можно безопасно применять вместе с диуретиками и ингибиторами АПФ.

Другие лекарственные средства, влияющие на АД

Как и при применении других гипотензивных лекарственных средств, усиление гипотензивного действия может наблюдаться при совместном применении лерканидипина с другими лекарственными средствами, влияющими на АД, такими как альфа-блокаторы, применяющие для лечения симптомов со стороны мочевых путей, трициклическими антидепрессантами, нейролептиками. С другой стороны, ослабление гипотензивного действия может наблюдаться при одновременном применении с кортикостероидами.

Особенности застосування

Синдром слабости синусового узла

Следует быть особенно осторожным при применении лерканидипина пациентам с синдромом слабости синусового узла, которым не имплантирован кардиостимулятор.

Дисфункция левого желудочка

С осторожностью назначать при дисфункции левого желудочка сердца, невзирая на то, что гемодинамически контролируемые исследования не выявили никаких нарушений функции желудочков.

Ишемическая болезнь сердца

Предполагается, что некоторые дигидропиридина кратковременного действия ассоциируются с повышенным сердечно-сосудистым риском у пациентов с ишемической болезнью сердца. Несмотря на то, что лерканидипин является препаратом длительного действия, однако, таким больным лекарственное средство следует применять с осторожностью.

Некоторые дигидропиридина могут в редких случаях привести к боли в области сердца или стенокардии. Очень редко пациенты с уже имеющейся стенокардией могут отмечать увеличение частоты, длительности и тяжести ее приступов. В некоторых случаях может наблюдаться инфаркт миокарда (см. «Побочные реакции»).

Пациенты с почечной или печеночной недостаточностью

При лечении пациентов с дисфункцией почек слабой или умеренной степени следует проявлять особую осторожность. Несмотря на то, что обычно рекомендуемая доза 10 мг/сут может нормально переноситься этой группой пациентов, к увеличению дозы до 20 мг/сут нужно подходить с осторожностью. Гипотензивное действие лекарственного средства может усиливаться у пациентов с дисфункцией печени умеренной тяжести; следовательно, в таких случаях может потребоваться корректировка дозы.

Лерканидипин противопоказан применение пациентам с тяжелой печеночной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл/мин), включая пациентов, проходящих диализ (см. «Способ применения» и «Противопоказания»).

Перитонеальный диализ

Прием лерканидипина был ассоциирован с помутнением диализата у пациентов с перитонеальным диализом. Помутнение обусловлено повышенной концентрацией триглицеридов в сливающемся диализате. Хотя механизм развития этого явления не выяснен, помутнение исчезает вскоре после отмены лерканидипина. Следует учесть эту особенность, поскольку помутнение диализата может быть ошибочно принято за инфекционный перитонит, что может привести к ненужной госпитализации и назначению эмпирической антибиотикотерапии.

Индукторы CYP3A4

Индукторы CYP3A4, такие как противосудорожные средства (например фенитоин, карбамазепин) и рифампицин, могут снижать концентрацию лерканидипина в плазме крови, и поэтому эффективность действия лерканидипина может оказаться ниже ожидаемой (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и другие).

Алкоголь

Следует избегать одновременного употребления алкоголя, поскольку это может привести к усилению сосудорасширяющего антигипертензивного действия лекарственных средств (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Лактоза

Это лекарственное средство содержит лактозу, поэтому его не следует принимать пациентам с редкими наследственными заболеваниями: непереносимостью галактозы, выраженной недостаточностью лактазы или мальабсорбцией глюкозы-галактозы.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Лерканидипин оказывает незначительное влияние на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами. Однако следует соблюдать осторожность, поскольку могут возникать головокружение, астения, утомляемость, а в редких случаях сонливость.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Беременность. Данные о применении лерканидипина беременным отсутствуют. Исследования на животных не проявили тератогенный эффект (см. «Особенные

группы пациентов» в разделе «Фармакокинетика»), но другие дигидропиридины обнаружили тератогенный эффект в опытах на животных. Лерканидипин не рекомендуется применять во время беременности или женщинам репродуктивного возраста, если они хотят забеременеть и не применяют контрацепцию.

Кормление грудью. Неизвестно, проникает ли лерканидипин или его метаболиты в грудное молоко человека. Нельзя исключить риск новорожденных или грудных детей. Лерканидипин не следует принимать во время кормления грудью.

Фертильность. Клинические данные по лерканидипину отсутствуют. Сообщалось о случаях, когда у некоторых пациентов блокаторы каналов вызывали обратимые биохимические изменения в головке сперматозоида, способные отрицательно влиять на процесс оплодотворения. При повторных неудачных попытках экстракорпорального оплодотворения при отсутствии других объяснений следует учесть, что причиной могут являться блокаторы кальциевых каналов.

Спосіб застосування та дози

Предостережение

Лерканидипин следует принимать утром не менее чем за 15 минут до завтрака.

Это лекарственное средство не следует принимать с соком грейпфрута (см. "Противопоказания" и "Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий").

Дозировка. Рекомендуемая доза составляет 10 мг 1 раз в сутки, которую следует принимать по крайней мере за 15 минут до еды. Дозу можно повысить до 20 мг в зависимости от индивидуальной чувствительности пациента. Подбор дозы должен быть постепенным, поскольку максимальное антигипертензивное действие может проявиться через 2 недели после начала лечения.

Для некоторых лиц, у которых не удастся адекватно контролировать уровень давления одним антигипертензивным препаратом, может быть целесообразным лечение лерканидипина гидрохлоридом вместе с блокатором β -адренорецепторов (атенолол), диуретиком (гидрохлоротиазид) или ингибитором ангиотензинпревращающего фермента.

Поскольку кривая зависимости «доза-ответ» крута и имеет плато при дозах 20–30 мг, маловероятно, что эффективность будет выше при применении более высоких доз; в то время как частота побочных эффектов может увеличиваться.

Пациенты пожилого возраста: хотя фармакокинетические данные и клинический опыт свидетельствуют, что корректировка суточной дозы не требуется, следует проявлять особое внимание и осторожность в начале лечения пациентов пожилого возраста.

Пациенты с почечной или печеночной недостаточностью: следует быть осторожным в начале лечения пациентов с нарушением функции почек или печени от легкой до умеренной степени тяжести. Несмотря на то, что обычно эти пациенты переносят препарат нормально, увеличение суточной дозы до 20 мг следует проводить с осторожностью. Антигипертензивный эффект может быть усилен у пациентов с нарушением функции печени, так что в таких случаях необходима корректировка дозы.

Лерканидипина гидрохлорид противопоказан применение пациентам с тяжелой печеночной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл/мин), включая пациентов, проходящих диализ (см. раздел «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Діти

Применение лерканидипина детям до 18 лет не рекомендуется, поскольку отсутствует клинический опыт.

Передозування

В течение периода послерегистрационного применения лерканидипина сообщалось о некоторых случаях передозировки (от 30–40 до 800 мг), в том числе попытка суицида.

Симптомы

Как и в случае передозировки других дигидропиридинов, передозировка лерканидипина приведет к чрезмерной периферической вазодилатации с заметной артериальной гипотензией и рефлекторной тахикардией. Однако при очень высоких дозах может быть утрачена периферическая селективность, что приведет к брадикардии и негативному инотропному эффекту. Наиболее распространенными побочными реакциями, связанными со случаями передозировки, были артериальная гипотензия, головокружение, головные боли и усиленное сердцебиение.

Лечение

Кормление грудью. Неизвестно, проникает ли лерканидипин или его метаболиты в грудное молоко человека. Нельзя исключить риск новорожденных или грудных детей. Лерканидипин не следует принимать во время кормления грудью.

фертильность. Клинические данные по лерканидипину отсутствуют. Сообщалось о случаях, когда у некоторых пациентов блокаторы каналов вызывали обратные биохимические изменения в головке сперматозоида, способные отрицательно влиять на процесс оплодотворения. При повторных неудачных попытках экстракорпорального оплодотворения при отсутствии других объяснений следует учесть, что причиной могут являться блокаторы кальциевых каналов.

Побічні реакції

Системы органов

Часто

Нечасто

Редко

Неизвестно

Со стороны иммунной системы

гиперчувствительность

Со стороны нервной системы

головная боль

головокружение

сонливость,

синкопе

Со стороны сердца

тахикардия,

усиленное сердцебиение

стенокардия

Со стороны сосудов

приливы

артериальная гипотензия

Со стороны желудочно-кишечного тракта

диспепсия, тошнота, боль в верхней части живота

рвота,

диарея

гипертрофия десен¹, помутнение жидкости, вытекающей при перитонеальном диализе¹

Со стороны печени и желчевыводящих путей

повышение уровня сывороточных трансаминаз¹

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки

сыпь, зуд

крапивница

ангионевротический отек ¹

Со стороны соединительной ткани, мышечной и костной систем.

миалгия

Со стороны почек и мочевыводящих путей

полиурия

полакиурия

Общие нарушения и нарушения в месте применения
периферические отеки
астения, утомляемость
боль в груди

1 Побочные реакции, обнаруженные в постмаркетинговый период, согласно спонтанным сообщениям из разных стран мира.

Термін придатності

3 года.

Умови зберігання

Специальных условий хранения не требуется.

Хранить в оригинальной упаковке в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 2 блистера по 14 таблеток, покрытых плёночной оболочкой, покрытых пленочной оболочкой, и инструкция по медицинскому применению в картонной коробке.

Категорія відпуску

По рецепту.

Виробник

БЕРЛИН-ХЕМИ АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Глиникер Вег 125, 12489 Берлин, Германия.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).