

Состав

действующее вещество: лерканидипина гидрохлорид, что эквивалентно лерканидипину;

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит лерканидипина гидрохлорида 10 мг (эквивалентно лерканидипину 9,4 мг) или лерканидипину гидрохлориду 20 мг (эквивалентно лерканидипину 18,8 мг);

другие составляющие:

таблетки 10 мг: повидон; натрия крахмалгликолят (тип А); лактозы моногидрат; целлюлоза микрокристаллическая; магния стеарат; спирт поливиниловый, частично гидролизованный*; титана диоксид (Е 171)*; макрогол*; тальк*; железа оксид желтый (Е 172)*;

*в составе Opadry II Yellow 85F32553.

таблетки 20 мг: повидон; натрия крахмалгликолят (тип А); лактозы моногидрат; целлюлоза микрокристаллическая; магния стеарат; спирт поливиниловый, частично гидролизованный*; титана диоксид (Е 171)*; макрогол*; тальк*; железа оксид желтый (Е 172)*; железа оксид красный (Е 172)*.

*в составе Opadry II Pink 85F34564.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: круглые, двояковыпуклые желтые или розовые, покрытые таблетки диаметром $6,5 \pm 0,3$ мм или $8,5 \pm 0,4$ мм, с риской с одной стороны, штампом «L» с другой стороны.

Фармакотерапевтическая группа

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

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Лерканидипин - это антагонист кальция дигидропиридиновой группы. Ингибирует трансмембранный поток кальция внутрь кардиомиоцитов и

гладкомышечных клеток сосудов. Механизм антигипертензивного действия лерканидипина обусловлен прямым релаксирующим влиянием на гладкие мышцы сосудов, за счет чего уменьшается общее сосудистое периферическое сопротивление. Несмотря на короткий период полувыведения из плазмы крови, лерканидипин оказывает пролонгированное антигипертензивное действие за счет его высокого коэффициента мембранного распределения. Благодаря высокой сосудистой селективности препарат не оказывает отрицательного инотропного действия. Острая артериальная гипотензия с рефлекторной тахикардией возникает редко благодаря постепенному развитию вазодилатации при приеме лерканидипина.

Как и для других асимметричных 1,4-дигидропиридинов, антигипертензивная активность лерканидипина в основном обусловлена его S-энантиомером.

Клиническая эффективность и безопасность применения лерканидипина в дозе 10-20 мг один раз в сутки были изучены в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании (в котором 1200 пациентов получали лерканидипин, 603 пациента получали плацебо) общим количеством 3676 пациентов с гипертензией.

К большинству исследований были вовлечены пациенты с эссенциальной гипертензией легкой или умеренной степени тяжести (включая пациентов пожилого возраста и больных сахарным диабетом), получавших лерканидипин в качестве монотерапии или в комбинации с ингибиторами АПФ, диуретиками или бета-блокаторами.

Дополнительно к клиническим исследованиям, проведенным для подтверждения терапевтических показаний, дальнейшее небольшое неконтролируемое, но рандомизированное исследование препарата с участием пациентов с тяжелой артериальной гипертензией (среднее \pm стандартное отклонение уровня диастолического артериального давления $114,5 \pm 3,7$ мм рт. ст. артериального давления у 40% из 25 пациентов, принимавших лерканидипин в дозе 20 мг 1 раз в сутки, и у 56% из 25 пациентов, принимавших лерканидипин в дозе 10 мг 2 раза в сутки. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с изолированной систолической гипертензией лерканидипин эффективно снижало систолическое АД со среднего начального значения $172,6 \pm 5,6$ мм рт. ст. до $140,2 \pm 8,7$ мм рт. ст.

Клинические исследования в детской популяции не проводились.

Фармакокинетика.

Абсорбция

Лерканидипин полностью всасывается после перорального приема в дозе 10-20 мг, максимальная концентрация в плазме крови 3,30 нг/мл \pm 2,09 с.в. и 7,66 нг/мл \pm 5,90 с. соответственно регистрируются примерно через 1,5-3 часа.

Два энантиомера лерканидипина демонстрируют подобный профиль уровней в плазме крови: время достижения максимальной концентрации в плазме крови такое же, максимальная концентрация и показатель AUC в среднем в 1,2 раза выше для S-энантиомера, а период полувыведения двух энантиомеров по существу одинаков. Взаимопревращение энантиомеров *in vivo* не отмечалось.

Вследствие высокого метаболизма при первичном прохождении через печень абсолютная биодоступность лерканидипина, принятого пациентом перорально после еды, составляет примерно 10%, хотя она уменьшалась до $\frac{1}{3}$ этого значения, если препарат применяли здоровые добровольцы натощак. Если препарат принимать не позднее чем через 2 ч после употребления очень жирной пищи, его биодоступность увеличивается в 4 раза. Поэтому лерканидипин следует принимать до еды.

Распределение

Распределение из плазмы крови в ткани и органы быстро и обширно. Степень связывания лерканидипина с белками плазмы крови превышает 98%. Поскольку уровень белка в плазме крови уменьшен у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек и печени, свободная фракция может увеличиваться.

Биотрансформация

Лерканидипин экстенсивно метаболизируется изоферментом CYP3A4, неизмененным препаратом в моче или если не обнаруживается. Он превращается преимущественно в неактивные метаболиты, примерно 50% принимаемой дозы выводится с мочой.

Эксперименты *in vitro* с человеческими микросомами печени свидетельствуют, что лерканидипин несколько подавляет CYP3A4 и CYP2D6 при концентрациях, соответственно в 160 и 40 раз выше, чем его максимальная концентрация в плазме крови, которая достигается после приема дозы 20 мг. Кроме этого, исследования врачебного взаимодействия у людей продемонстрировали, что лерканидипин в плазме крови не изменяет уровень мидазолама, типичного субстрата CYP3A4 или метопролола, типичного субстрата CYP2D6. Таким образом, при применении лерканидипина в терапевтических дозах не ожидается биотрансформация препаратов, метаболизирующихся CYP3A4 или CYP2D6.

Вывод

Элиминация проходит в основном путём биотрансформации. Средний терминальный 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 его концентрация в плазме крови не является прямо пропорциональной принятой дозе (нелинейная кинетика). После приема 10 мг, 20 мг и 40 мг наблюдаемые максимальные концентрации в плазме крови имели соотношение 1:3:8, а площади под кривыми зависимости концентрации в плазме крови со временем имели соотношение 1:4:18, что указывает на постепенное насыщение метаболизма при первом прохождении. Таким образом, биодоступность лерканидипина увеличивается с повышением дозы.

Дополнительная информация по отдельным группам пациентов

Было показано, что фармакокинетика лерканидипина у пациентов пожилого возраста и у пациентов с дисфункцией почек или печени слабой или средней степени тяжести похожа на наблюдаемую в общей группе пациентов. У больных с тяжелой степенью дисфункции почек или у диализозависимых больных концентрации лекарственного средства были более высокими (примерно 70%). У пациентов со средней или тяжелой степенью нарушения функции печени системная биодоступность лерканидипина, вероятно, увеличивается, поскольку он метаболизируется главным образом в печени.

Показания

Эссенциальная гипертензия легкой или умеренной степени тяжести.

Противопоказания

Гиперчувствительность к лерканидипину или к компонентам препарата.

Обструкция выводного отдела левого желудочка.

Нелеченная застойная сердечная недостаточность.

Нестабильная стенокардия или недавний (в течение 1 месяца) инфаркт миокарда.

Тяжелая печеночная недостаточность.

Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин), включая пациентов на гемодиализе.

Одновременное применение с сильными ингибиторами СYP3A4, циклоспорином,

грейпфрутом или грейпфрутовым соком.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противопоказано одновременное применение

Ингибиторы CYP3A4

Лерканидипин метаболизируется под действием фермента CYP3A4, поэтому ингибиторы и индукторы этого фермента, применяемые одновременно с лерканидипином, могут влиять на метаболизм и элиминацию лерканидипина. Исследование взаимодействия лерканидипина с мощным ингибитором CYP3A4 кетоконазолом продемонстрировало значительное повышение уровня лерканидипина в плазме крови (15-кратное повышение показателя AUC и 8-кратное повышение максимальной концентрации эутомера S-лерканидипина).

Следует избегать одновременного применения лерканидипина с ингибиторами CYP3A4 (с кетоконазолом, итраконазолом, ритонавиром, эритромицином, тролеандомицином, кларитромицином).

Циклоспорин

При одновременном применении лерканидипина и циклоспорина повышается уровень обоих веществ в плазме крови. Исследование с участием молодых здоровых добровольцев показало, что применение циклоспорина через 3 ч после приема лерканидипина не изменяло уровень лерканидипина в плазме крови, в то время как показатель AUC циклоспорина увеличивался на 27%. Однако одновременное применение лерканидипина и циклоспорина приводит к трехкратному увеличению уровня лерканидипина в плазме крови и увеличению показателя AUC циклоспорина на 21%.

Циклоспорин и лерканидипин не следует применять вместе.

Грейпфрут или грейпфрутовый сок

Как и для других дигидропиридинов, метаболизм лерканидипина замедляется под влиянием сока грейпфрута с последующим повышением системной доступности лерканидипина и усилением гипотензивного действия. Не следует принимать одновременно лерканидипин и грейпфрут или грейпфрутовый сок.

Не рекомендуется одновременное применение

Индукторы CYP3A4

Необходимо с осторожностью применять лерканидипин одновременно с индукторами CYP3A4, такими как противосудорожные средства (фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин) и рифампицином из-за возможного снижения антигипертензивного действия лерканидипина. В этих случаях рекомендуется более частый контроль уровня АД.

Алкоголь

Следует избегать употребления алкоголя из-за возможного потенцирования вазодилатационного эффекта антигипертензивных лекарственных средств.

Взаимодействия, требующие коррекции дозы

Субстраты CYP3A4

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении лерканидипина с другими субстратами CYP3A4, такими как терфенадин, астемизол, с антиаритмическими средствами III класса, такими как амиодарон, хинидин, соталол.

Мидазолом

При одновременном применении 20 мг лерканидипина и мидазолама у добровольцев пожилого возраста абсорбция лерканидипина повышалась (приблизительно на 40%), а скорость абсорбции снижалась (t_{max} удлинялась с 1,75 до 3 часов). Концентрация мидазолама не изменялась.

Метопролол

Одновременное применение лерканидипина с метопрололом – β -блокатором, выводимым преимущественно через печень, не изменяет биодоступность метопролола, но приводит к уменьшению биодоступности лерканидипина на 50%. Этот эффект возможен вследствие уменьшения печеночного кровотока, вызываемого β -блокаторами, поэтому может возникать при применении с другими препаратами этой группы. Следовательно, лерканидипин можно применять с β -адреноблокаторами, но при этом может потребоваться корректировка дозы.

Дигоксин

При одновременном применении 20 мг лерканидипина пациентам, постоянно принимающим β -метилдигоксин, не было выявлено доказательств фармакокинетического взаимодействия. Однако наблюдалось повышение C_{max} дигоксина в среднем на 33%, в то время как показатель AUC и почечный клиренс значительно не изменялись. Состояние пациентов, которым одновременно

назначили дигоксин, следует тщательно контролировать по признаку интоксикации дигоксином.

Одновременное применение с другими лекарственными средствами

Флуоксетин

Изучение взаимодействия при одновременном применении с флуоксетином (ингибитором CYP2D6 и CYP3A4) у добровольцев в возрасте 65 ± 7 лет (средний \pm с.в.) не выявило клинически значимого изменения фармакокинетики лерканидипина.

Циметидин

Одновременный прием циметидина в дозе 800 мг/сут не вызывает значительных изменений концентрации лерканидипина в плазме крови, но следует быть осторожным при применении более высоких доз из-за возможности увеличения биодоступности и антигипертензивного эффекта лерканидипина.

Симвастатин

Когда лерканидипин в дозе 20 мг одновременно применяли с 40 мг симвастатина, показатель AUC лерканидипина существенно не изменялся, тогда как показатель AUC симвастатина увеличивался на 56% и этот же показатель его активного метаболита β -гидроксикислоты – на 28%. Маловероятно, что такие изменения имеют клиническое значение. Не ожидается взаимодействия между этими препаратами, если принимать лерканидипин утром, а симвастатин – вечером, как указано для этого препарата.

Диуретики и ингибиторы АПФ

Лерканидипин можно применять одновременно с диуретиками и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

Другие лекарственные средства, влияющие на артериальное давление

Как и для всех антигипертензивных препаратов, возможно усиление гипотензивного эффекта при одновременном применении лерканидипина с другими лекарственными средствами, влияющими на артериальное давление, таких как α -блокаторы для симптоматического лечения заболеваний мочевого пузыря, трициклические антидепрессанты, нейролептики.

Напротив, может наблюдаться снижение гипотензивного эффекта при одновременном применении с кортикостероидами.

Особенности по применению

Синдром слабости синусового узла

Лерканидипин следует применять с осторожностью пациентам с синдромом слабости синусового узла (без имплантированного кардиостимулятора).

Дисфункция левого желудочка сердца

Хотя гемодинамически контролируемые исследования не выявили ухудшения желудочковой функции, следует с осторожностью назначать при дисфункции левого желудочка сердца.

Ишемическая болезнь сердца

Было высказано предположение, что некоторые дигидропиридина короткого действия могут быть связаны с повышенным сердечно-сосудистым риском у пациентов с ишемической болезнью сердца. Хотя Лерканидипин-Тева является препаратом длительного действия, однако таким больным препарат следует применять с осторожностью. Некоторые дигидропиридина редко могут приводить к прекордиальной боли или стенокардии. Очень редко у пациентов с ранее существующей стенокардией возможно увеличение частоты, продолжительности или тяжести этих приступов. Могут отмечаться единичные случаи инфаркта миокарда.

Перитонеальный диализ

Применение лерканидипина связывается с развитием помутнения перитонеального экссудата у пациентов с перитонеальным диализом. Помутнение обусловлено повышенной концентрацией триглицеридов в экссудате брюшины. Хотя механизм неизвестен, этот эффект имеет тенденцию исчезать вскоре после отмены лерканидипина. Эта взаимосвязь следует принять во внимание во избежание случаев, когда помутнение перитонеального экссудата может быть ошибочно принято за инфекционный перитонит с последующей ненужной госпитализацией и эмпирическим введением антибиотиков.

Лактоза

Это лекарственное средство содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, общей лактазной недостаточности или глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует применять это лекарственное средство.

Натрий

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в 1 таблетке, то есть практически свободно от натрия.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Клинический опыт применения лерканидипина в период беременности отсутствует. Опыты на животных не проявили тератогенного эффекта, но он наблюдался при применении других дигидропиридиновых соединений. Не рекомендуется применять лерканидипин беременным и женщинам репродуктивного возраста, если они не применяют эффективную контрацепцию.

Точно неизвестно, проникает ли лерканидипин или его метаболиты в грудное молоко. Поэтому риск ребенка не может быть исключен. Не следует применять лерканидипин в период кормления грудью.

Фертильность

Клинические данные о влиянии лерканидипина на фертильность отсутствуют. Имеющиеся данные об обратимых биохимических изменениях в головке сперматозоидов, которые могут повлиять на возможность оплодотворения, у пациентов, лечившихся блокаторами кальциевых каналов. В случае повторного неуспешного оплодотворения *in vitro* и при отсутствии других объяснений по этому поводу следует рассмотреть применение блокаторов кальциевых каналов как возможную причину.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Воздействие лерканидипина на способность управлять транспортным средством или другими механизмами незначительно. Однако необходимо учесть возможность головокружения, слабости, повышенной утомляемости, редко – сонливости.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза составляет 10 мг перорально 1 раз в сутки не менее чем за 15 минут до еды. В зависимости от индивидуальной реакции пациента на лечение дозу можно повысить до 20 мг.

Подбор дозы должен быть постепенным, поскольку максимальное антигипертензивное действие развивается в течение 2 нед лечения.

Пациентам, давление которых адекватно не контролируется при монотерапии антигипертензивными препаратами, может быть предложено добавить

лекарственное средство Лерканидипин-Тева в схемы лечения с β -адреноблокаторами (атенолол), диуретиками (гидрохлоротиазид) или ингибиторами АПФ (каптоприл или энала).

Поскольку кривая «доза эффект» имеет плато в промежутке доз 20-30 мг, маловероятно, что эффективность лекарственного средства увеличится при применении более высокой дозы, тогда как риск возникновения побочных эффектов может увеличиться.

Пациенты пожилого возраста

Согласно данным фармакокинетических и клинических исследований, лерканидипин можно применять больным пожилого возраста без специальной корректировки дозы, но начинать лечение пациентам пожилого возраста необходимо под наблюдением.

Пациенты с почечной или печеночной недостаточностью

Больным с почечной или печеночной недостаточностью легкой и средней степени лечения лерканидипином следует начинать под наблюдением. Обычная рекомендуемая доза 10 мг переносится пациентами этих подгрупп, как правило, хорошо, повышение дозы до 20 мг требует осторожности.

У пациентов с печеночной недостаточностью возможно повышение антигипертензивного эффекта препарата, требующего коррекции дозы.

Противопоказано применение лерканидипина пациентам с тяжелой дисфункцией печени или тяжелой дисфункцией почек (клиренс креатинина <30 мл/мин), включая пациентов на гемодиализе.

Способ применения.

Перед применением препарата необходимо принять во внимание, что:

применять препарат желательно утром, не менее чем за 15 минут до завтрака; это лекарственное средство нельзя принимать с грейпфрутовым соком.

Дети.

Безопасность и эффективность применения лекарственного средства детям до 18 лет не исследовали, данные по применению детям отсутствуют.

Передозировка

В период послерегистрационного применения сообщалось о некоторых случаях передозировки (от 30-40 мг до 800 мг, в том числе попытка суицида).

Симптомы. По аналогии с другими дигидропиридинами при передозировке лерканидипином следует ожидать возникновения чрезмерной периферической вазодилатации и явной артериальной гипотензии и рефлекторной тахикардии. Однако при очень высоких дозах периферическая селективность может быть утрачена, что может вызвать брадикардию и отрицательный инотропный эффект. Наиболее распространенные побочные реакции, связанные с передозировкой – это гипотензия, головокружение, головная боль и усиленное сердцебиение.

Лечение. При тяжелой артериальной гипотензии необходимо принять меры активной кардиоваскулярной поддержки, включая частый мониторинг сердечной и дыхательной функций, предоставление пациенту горизонтального положения с приподнятыми нижними конечностями, контроль циркулирующей жидкости и мочеиспускание. Учитывая удлиненное фармакологическое действие лерканидипина, в случае передозировки необходимо наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой системы таких пациентов по меньшей мере в течение 24 часов. Учитывая высокое связывание лерканидипина с белками, диализ может быть неэффективным. Пациенты с ожидаемой умеренной или тяжелой интоксикацией должны быть под наблюдением в условиях интенсивной терапии.

Побочные эффекты

Согласно данным клинических исследований и послерегистрационного применения наиболее часто возникающие побочные реакции – это периферические отеки, головная боль, приливы, тахикардия и усиленное сердцебиение.

В нижеприведенной таблице указаны побочные реакции, о которых сообщали во время клинических исследований и послерегистрационного применения препарата в странах мира и для которых была обоснована причинно-следственная связь с применением препарата. Побочные реакции приведены в

соответствии с классификацией MedDRA и частотой возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (невозможно оценить из имеющихся данных). В каждой группе согласно частоте возникновения реакции указано в порядке уменьшения их серьезности.

MedDRA классификация систем и органов	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Со стороны иммунной системы			гиперчувствительность	
Со стороны нервной системы	головная боль	головокружение	сонливость, обморок	
Со стороны сердца	тахикардия, усиленное сердцебиение		стенокардия	
Со стороны сосудистой системы	приливы	гипотензия		
Со стороны желудочно-кишечного тракта		диспепсия, тошнота, боль в верхней части живота	рвота, диарея	гипертрофия селезенки, помутнение перитонеальной экссудата

Со стороны печени и желчевыводящих путей				повышение уровня трансаминаз сыворотки крови ¹
Со стороны кожи и ее придатков		сыпь, зуд	сыпь	отек ¹
Со стороны опорно-двигательной системы, соединительной ткани и костей		миалгия		
Со стороны почек и мочевыводящих путей		полиурия	полакиурия	
Общие нарушения и реакции в месте введения	периферические отеки	астения, повышенная утомляемость	боль в груди	

¹Побочные реакции из спонтанных сообщений при послерегистрационном применении в странах мира.

Лерканидипин не влияет негативно на уровень сахара в крови и уровень липидов в сыворотке крови.

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях периферические отеки составляли 0,9% на фоне приема лерканидипина в дозе 10-20 мг и 0,83% при приеме плацебо. Эта частота достигала 2% в общей популяции исследования, включая длительные клинические испытания.

Применение некоторых дигидропиридинов иногда может приводить к прекордиальной боли или стенокардии, в исключительных случаях у пациентов

со стенокардией может увеличиться частота, длительность или тяжесть приступов, могут отмечаться изолированные случаи инфаркта миокарда.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях. Сообщение о побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет проводить мониторинг соотношения польза/риск при применении этого лекарственного средства. Медицинским и фармацевтическим работникам, а также пациентам или их законным представителям следует сообщать о всех случаях подозреваемых побочных реакций и отсутствии эффективности лекарственного средства через Автоматизированную информационную систему по фармаконадзору по ссылке: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 С в оригинальной упаковке для защиты от влаги. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 14 таблеток в блистере; по 2 или по 4 блистера в коробке.

Категория отпуска

За рецептом.

Производитель

Балканфарма-Дупница АД.

Местонахождение производителя и адрес места его деятельности.

Ул. Самоковское шоссе 3, Дупница, 2600, Болгария.