

Состав

действующее вещество: lercanidipine;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит лерканидипина гидрохлорида 10 мг, что эквивалентно лерканидипина 9,4 мг;

вспомогательные вещества: лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмала (тип А), повидон, магния стеарат, оболочка Opadry OY-SR-6497, в состав которой входят: гипромеллоза, тальк, титана диоксид (Е 171), полиэтиленгликоль, железа оксид (Е 172).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: желтые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с насечкой для деления с одной стороны. Черта для деления предназначена только для разламывания с целью облегчения глотания таблетки, она не предназначена для деления таблетки на равные части.

Фармакотерапевтическая группа

Селективные антагонисты кальция с основным действием на сосуды. Производные дигидропиридина. Код АТХ C08C A13.

Фармакодинамика

Механизм действия

Лерканидипин - это антагонист кальция дигидропиридиновой группы, подавляющий трансмембранный приток кальция в клетки сердца и гладких мышц. Механизм его антигипертензивного действия обусловлен прямым релаксирующим действием на гладкие мышцы сосудов, в результате чего снижается ОПСС.

Фармакодинамические эффекты

Несмотря на короткий период полувыведения лерканидипина, он обладает пролонгированным гипотензивным действием за счет высокого коэффициента мембранного разделения и лишен отрицательного инотропного действия благодаря его высокой сосудистой селективности. Поскольку вазодилатация, вызванная лерканидипином гидрохлорид, происходит постепенно, то острая

гипотензия с рефлекторной тахикардией у больных артериальной гипертензией наблюдается редко.

Как и в других асимметричных 1,4-дигидропиридина, 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 во время двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований (с участием 1200 пациентов, получавших лерканидипин, и 603 пациентов, принимавших плацебо) и в ходе долгосрочных неконтролируемых клинических исследований с активным препаратом сравнения с участием 3676 пациентов, страдающих артериальной гипертензией.

Большинство клинических исследований были проведены с участием пациентов с эссенциальной гипертензией легкой и средней степени тяжести (включая пациентов пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом), которые получали лерканидипин в виде монотерапии или в комбинации с ингибиторами АПФ, диуретиками или бета-блокаторами.

В дополнение к клиническим исследованиям, проведенным для подтверждения терапевтических показаний, было проведено еще одно небольшое неконтролируемое, но рандомизированное исследование с участием пациентов с тяжелой степенью гипертензии (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение диастолического давления крови составляло $114,5 \pm 3,7$ мм рт. Ст.). В ходе этого исследования артериальное давление нормализовалось у 40% из 25 пациентов при применении дозы лерканидипина гидрохлорида 20 мг 1 раз в сутки и в 56% из 25 пациентов при применении 2 раза в сутки 10 мг лерканидипина гидрохлорида. В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов с систолической гипертензией лерканидипина гидрохлорид эффективно снижал систолическое артериальное давление от среднего значения $172,6 \pm 5,6$ мм рт. ст. до значения $140,2 \pm 8,7$ мм рт. ст.

Клинические исследования с участием детей не проводились.

Фармакокинетика

Абсорбция

Лерканидипина гидрохлорид полностью всасывается после приема внутрь 10-20 мг, а максимальная концентрация в плазме крови, составляет $3,30 \text{ нг/мл} \pm 2,09$ стандартного отклонения и $7,66 \text{ нг/мл} \pm 5,90$ стандартного отклонения соответственно, достигается через 1,5-3 часа после приема.

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

Вследствие высокого метаболизма при первом прохождении биодоступность лерканидипина гидрохлорида, принятого пациентом после еды, составляет примерно 10%, при этом она уменьшалась до 1/3 этого значения, если препарат применяли здоровые добровольцы натощак.

Биодоступность лерканидипина гидрохлорида после приема увеличивается в 4 раза, если его принимать не позднее чем через 2 часа после употребления очень жирной пищи, поэтому лерканидипина гидрохлорида следует принимать перед приемом пищи.

Распределение

Распределение из плазмы в ткани и органы являются быстрым и обширным.

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

Метаболизм

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 показали, что лерканидипин несколько угнетает CYP3A4 и CYP2D6 при концентрациях в 160 и 40 раз соответственно более высоких, чем его максимальная концентрация в плазме крови, которые достигаются после применения дозы 20 мг. Кроме этого, изучение взаимодействия у людей показало, что лерканидипин не модифицирует уровень мидазолама, типичного субстрата CYP3A4, в плазме крови или метопролола, типичного субстрата CYP2D6; таким образом, при применении лерканидипина гидрохлорида в терапевтических дозах угнетение биотрансформации препаратов, метаболизирующихся CYP3A4 или CYP2D6, ожидать не следует.

Выведение

Выведение происходит главным образом из-за биотрансформация. Среднее время терминальной элиминации, по расчетам, составляет 8-10 часов; через высокое сродство с липидными мембранами терапевтическая активность длится 24 часов. После повторного применения кумуляции не наблюдалось.

Линейность/нелинейность

При пероральном применении лерканидипина гидрохлорида его концентрация в плазме крови не является прямо пропорциональной дозе (нелинейная кинетика). После приема 10, 20 и 40 мг максимальная концентрация в плазме крови, наблюдаемые имели соотношение 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.

Дополнительная информация в особых группах пациентов

Было показано, что фармакокинетика лерканидипина у пациентов пожилого возраста и у пациентов со сниженными показателями функции почек или печени легкой или умеренной степени тяжести сходна с таковой, наблюдаемой в общей популяции. У больных с тяжелой степенью нарушения функции почек или у больных, которым проводятся сеансы гемодиализа, концентрации лекарств были выше (примерно 70%). У больных с умеренной или тяжелой степенью нарушения функции печени системная биодоступность лерканидипина, вероятно, увеличивается, так как обычно он экстенсивно метаболизируется в печени. Данные, полученные в ходе доклинических стандартных фармакологических исследований по безопасности, исследований по токсичности многократных доз, генотоксичности, канцерогенного потенциала, а также репродуктивной токсичности, указывают на отсутствие особой опасности лекарственного средства для человека.

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

Значительные эффекты, которые наблюдались 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 проявляет канцерогенной опасности.

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

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

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

Оценку метаболитов в токсикологических исследованиях отдельно не проводили.

Показания

Эссенциальная гипертензия легкой или умеренной степени тяжести.

Противопоказания

1. Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому вспомогательному веществу лекарственного средства (см. раздел «Состав»).
2. Обструкция сосудов, выходящих из левого желудочка.
3. Нелеченная застойная сердечная недостаточность.
4. Нестабильная стенокардия или недавно (в течение 1 месяца) перенесенный инфаркт миокарда.
5. Тяжелое нарушение функции печени.
6. Тяжелое нарушение функции почек (СКФ <30 мл/мин), в том числе у пациентов, находящихся на диализе.
7. Одновременное применение с: сильными ингибиторами CYP3A4, циклоспорином, грейпфрутом или соком грейпфрута (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Противопоказания к одновременному применению

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 (площади под кривой) и 8-кратное увеличение значения C_{max} еутомера S-лерканидипина).

Следует избегать одновременного применения лерканидипина с ингибиторами CYP3A4 (например кетоконазол, итраконазол, ритонавиром, эритромицином, тролеандомицином, кларитромицином) (см. раздел «Противопоказания»).

Циклоспорин

Как для лерканидипина, так и для циклоспорина наблюдалось увеличение их концентрации в плазме в результате совместного применения. Исследования, которые проводили на молодых здоровых добровольцах, показало, что если прием циклоспорина осуществлялся через 3 часа после приема лерканидипина, то концентрация лерканидипина в плазме не менялась, тогда как значение AUC для циклоспорина увеличивалось на 27%. Однако совместный прием лерканидипина с циклоспорином приводит к трехкратное увеличение концентрации лерканидипина в плазме крови и увеличение значения AUC циклоспорина на 21%.

Циклоспорин и лерканидипин не следует применять вместе (см. раздел «Противопоказания»).

Грейпфрут или сок грейпфрута

Как и в 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. Раздел «Противопоказания»).

Особенности применения

Синдром слабости синусового узла

Лерканидипин следует применять с осторожностью больным с синдромом слабости синусового узла, которым имплантирован кардиостимулятор.

Дисфункция левого желудочка

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

Ишемическая болезнь сердца

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

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

Применение при нарушении функции почек или печени

При лечении пациентов с нарушением функции почек слабой или средней степени следует проявлять особую осторожность. Хотя обычная рекомендуемая доза 10 мг в сутки может нормально переноситься, к увеличению дозы до 20 мг в сутки следует подходить с осторожностью.

Гипотензивное действие может усиливаться у пациентов с умеренным нарушением функции печени следовательно, в таких случаях может потребоваться корректировка дозы.

Лерканидипин противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени или почек (СКФ <30 мл/мин), в том числе пациентам, находящимся на гемодиализе (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Противопоказания»).

Перитонеальный диализ

Применение лерканидипина связано с развитием помутнения перитонеального оттока у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе. Помутнение связано с повышенной концентрацией триглицеридов перитонеального оттока. Хотя механизм развития неизвестен, помутнение исчезает вскоре после отмены лерканидипина. Необходимо учитывать эту взаимосвязь, поскольку помутнение перитонеального оттока может быть ошибочно принято за инфекционный

перитонит, что может привести к ненужной госпитализации и эмпирическому назначению антибиотиков.

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 виды взаимодействий»).

Алкоголь

Следует избегать одновременного употребления алкоголя и Леркамену® 10, так как 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. Пациенты с редкой наследственной непереносимостью галактозы, общим дефицитом лактазы или глюкозо-галактозы мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Лерканидипин имеет незначительное влияние на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами. Однако следует быть осторожным, так как могут возникать головокружение, астения, утомляемость, а в редких случаях - сонливость.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Данных по применению лерканидипина беременным женщинам нет. Исследования на животных не выявили тератогенных эффектов (см. Доклинические данные по безопасности), однако они наблюдались при применении других производных дигидропиридина. Лерканидипин не рекомендуется во время беременности или женщинам репродуктивного возраста, которые не используют контрацепцию.

Кормление грудью

Неизвестно, выделяются лерканидипин/метаболиты в грудное молоко. Риск для новорожденных/младенцев не может быть исключен. Лерканидипин не следует применять во время кормления грудью.

Фертильность

Клинические данные о лерканидипине отсутствуют. У некоторых пациентов, которых лечили блокаторами каналов, сообщалось об обратных биохимических изменениях в головке сперматозоида, способные негативно влиять на оплодотворение. При повторных неудачных попытках экстракорпорального оплодотворения и при отсутствии других объяснений следует учитывать возможность того, что причиной этих неудач могут быть блокаторы кальциевых каналов.

Способ применения и дозы

Меры безопасности, которые следует соблюдать при приеме лекарственного средства или при обращении с ним:

лекарственное средство следует принимать преимущественно утром, по крайней мере за 15 минут до завтрака.

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

Дозировка

Рекомендуемая доза составляет 10 мг перорально 1 раз в сутки 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 максимальная 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 гидрохлорид вместе с блокатором β -адренорецепторов (атенолол), диуретиком (гидрохлоротиазид) или ингибитором АПФ (каптоприл или эналаприл).

Поскольку кривая зависимости «доза-ответ» крутая 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 особенно осторожным в начале лечения пациентов с нарушением функции почек или печени легкой и средней степени тяжести. Несмотря на то, что, как правило, 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 коррекция дозы.

Лерканидипина гидрохлорид противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени или с тяжелым нарушением функции почек (СКФ <30 мл/мин), в том числе пациентам, находящимся на гемодиализе (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «особенности применения »).

Дети

Применение лерканидипина детям (в возрасте до 18 лет) не рекомендуется, поскольку отсутствует клинический опыт.

Передозировка

С послерегистрационного опыта применения лерканидипина известно о нескольких случаях передозировки (диапазон доз от 30-40 мг до 800 мг, в том числе сообщения о попытке самоубийства).

Симптомы

Как и в случае других дигидропиридинов, передозировка лерканидипином приводит к чрезмерной периферической вазодилатации с выраженной артериальной гипотензией и рефлекторной тахикардией. Однако при применении препарата в очень высоких дозах возможна потеря периферической избирательности, что вызывает брадикардию и отрицательный инотропный эффект. Наиболее частыми побочными реакциями, вызванными передозировкой, были артериальная гипотензия, головокружение, головная боль и сердцебиение.

Лечение

Пациенты с клинически значимой артериальной гипотензии требуют активного кардиоваскулярной поддержки, включая частый контроль сердечной и дыхательной функции, горизонтальное положение с приподнятыми нижними конечностями, контроль объема циркулирующей жидкости и диуреза. Учитывая пролонгированное фармакологическое действие лерканидипина, важно наблюдать за состоянием сердечно-сосудистой системы пациента в течение 24 часов. Поскольку препарат имеет высокую степень связывания с белками,

диализ, вероятно, не будет эффективным. В случае подозрения на отравление средней или тяжелой степени наблюдения за состоянием пациентов следует проводить в отделении интенсивной терапии.

Побочные реакции

Общий профиль безопасности

Безопасность применения лерканидипина в дозе от 10 до 20 мг один раз в сутки была оценена во время двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования (с участием 1200 пациентов, получавших лерканидипин, и 603 пациентов, принимавших плацебо), а также в ходе долгосрочных неконтролируемых клинических исследований с активным препаратом сравнения с участием 3676 пациентов, страдающих артериальной гипертензией и получали лерканидипин.

Побочные реакции, сообщение о которых чаще всего получали в ходе клинических исследований и послерегистрационного надзора: периферические отеки, головная боль, прилив крови к лицу, тахикардия и усиленное сердцебиение.

Побочные реакции

Следующие побочные реакции, сообщение о которых получены в ходе клинических исследований и опыта послерегистрационного надзора во всем мире и в отношении которых существует обоснованное причинно-следственная связь с применением препарата они распределены по органам и системам органов согласно MedDRA и по частоте: 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 ($<1/10000$), неизвестно (оценка по имеющимся данным невозможно). В каждой группе по частоте побочные реакции, которые возникали, указанные в порядке уменьшения степени тяжести.

Со стороны иммунной системы

Гиперчувствительность - редко.

Со стороны нервной системы

Головная боль - часто.

Головокружение - редко.

Сонливость, непритомность- редко.

Со стороны сердца

Тахикардия, усиленное сердцебиение - часто.

Стенокардия - редко.

Со стороны сосудов

Приток крови к лицу - часто.

Гипотензия - редко.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Диспепсия, тошнота, боль в верхней части живота - нечасто.

Рвота, диарея - редко.

Гипертрофия ясен¹, помутнение перитонеального оттока¹ - неизвестно.

Со стороны печени и желчевыводящих путей

Повышение концентрации сывороточной трансаминазы - неизвестно.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки

Высыпания, зуд - редко.

Крапивница - редко.

Ангионевротического отека¹ - неизвестно.

Со стороны соединительной ткани, мышечной и костной систем

Миалгия - редко.

Со стороны почек и мочевыводящих путей

Полиурия - редко.

Полакиурия - редко.

Общие нарушения и нарушения в месте применения

Периферический отек - часто.

Астения, утомляемость - редко.

Боль в груди - редко.

¹ Побочные реакции, полученные спонтанно в ходе послерегистрационного надзора во всем мире.

Описание отдельных побочных реакций

В ходе плацебо-контролируемых клинических исследований частота возникновения периферического отека составила 0,9% при применении лерканидипина в дозе от 10 до 20 мг и 0,83% при применении плацебо. В суммарном исследовательской популяции, включая долгосрочные клинические исследования, частота возникновения составляла 2%.

Лерканидипин не имеет побочного влияния на уровень сахара в крови или липидов в сыворотке крови.

Некоторые дигидропиридина редко могут приводить к боли в области сердца или стенокардии. Очень редко у больных с уже имеющейся стенокардией может увеличиваться частота, продолжительность или тяжесть этих приступов. Могут

наблюдаться единичные случаи инфаркта миокарда.

Сообщение о подозреваемых побочных реакции

Сообщение о подозреваемых побочных реакции после регистрации лекарственного средства имеет большое значение. Это позволяет продолжать мониторинг отношение польза/риск лекарственного средства. Работников медицинской отрасли просят сообщать о любых подозреваемые побочные реакции через национальную систему оповещения.

Срок годности

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке

Условия хранения

Специальные условия хранения не требуются. Лекарственное средство хранить в оригинальной упаковке. Хранить в недоступном для детей месте!

Упаковка

По 4 блистера по 15 таблеток в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

БЕРЛИН-Хеми АГ.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Глиникер Вег 125, 12489 Берлин, Германия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).