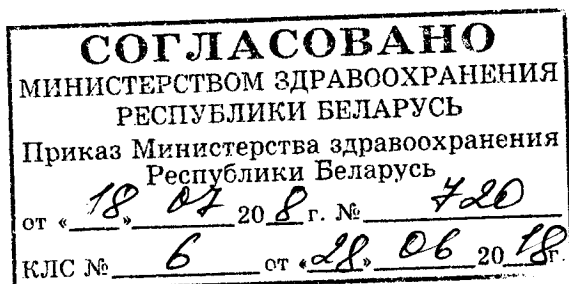


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)

по медицинскому применению лекарственного средства ЛеркаНАН

Название лекарственного средства: ЛеркаНАН

Общая характеристика

Международное непатентованное название: лерканидипин (lercanidipine)

Описание: таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые оболочкой оранжево-желтого цвета.

Состав лекарственного средства:

одна таблетка содержит:

активное вещество: 10 мг лерканидипина гидрохлорида (что соответствует 9,4 мг лерканидипина);

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, кросповидон, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая;

состав оболочки: поливиниловый спирт, титана диоксид (E171), полиэтиленгликоль (макрогол), тальк, оксид железа желтый (E172), краситель желтый «Солнечный закат» (E110), оксид железа черный (E172).

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой

Фармакотерапевтическая группа: Селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественным влиянием на сосуды. Производные дигидропиридина.

Код АТХ: C08CA13

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Лерканидипин является антагонистом кальция дигидропиридиновой группы, который ингибирует трансмембранный ток кальция в клетки сердца и гладких мышц. Механизм его антигипертензивного действия обусловлен прямым релаксирующим влиянием на гладкие мышцы сосудов, за счет чего снижается общее периферическое сопротивление сосудов. Несмотря на короткий фармакокинетический период полувыведения из плазмы, лерканидипин оказывает пролонгированное антигипертензивное действие за счет высокого коэффициента мембранного распределения, также он не обладает отрицательным инотропным эффектом за счет высокой сосудистой селективности.

Ввиду постепенного развития вазодилатации после начала лечения лерканидипином, у пациентов с артериальной гипертензией редко отмечают острую гипотензию с рефлекторной тахикардией.

Подобно другим асимметричным 1,4-дигидропиридинам, антигипертензивное действие лерканидипина обусловлено преимущественно его (S)-энантиомером.

В дополнение к клиническим исследованиям, проведенным для подтверждения терапевтических показаний, еще одно небольшое неконтролируемое, но рандомизированное исследование пациентов с гипертензией тяжелой степени (среднее

значение \pm стандартн. откл. диастолического давления крови составляет $114,5 \pm 3,7$ мм рт.ст.) показало, что кровяное давление нормализовалось у 40% из 25 пациентов при приеме лерканидипина в дозе 20 мг один раз в сутки, и у 56% из 25 пациентов при приеме лерканидипина в дозе 10 мг два раза в сутки. В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании в сравнении с плацебо у пациентов с систолической гипертензией лерканидипин эффективно снижал кровяное давление со среднего начального значения $172,6 \pm 5,6$ мм рт.ст. до значения $140,2 \pm 8,7$ мм рт.ст.

Фармакокинетика

Всасывание

Лерканидипин полностью всасывается после приема внутрь дозы 10-20 мг, а максимальные концентрации в плазме (C_{max}), составляющие $3,30 \pm 2,09$ нг/мл и $7,66 \pm 5,90$ нг/мл, соответственно, достигаются приблизительно через 1,5-3 часа после приема.

Оба энантиомера лерканидипина демонстрируют сходный профиль плазменной концентрации: имеют одинаковое время достижения C_{max} и одинаковый период полувыведения, значения C_{max} и площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) в среднем в 1,2 раза выше для (S)-энантиомера. Взаимопревращения энантиомеров в опытах *in vivo* не наблюдали.

Вследствие высокого метаболизма при первичном прохождении через печень абсолютная биодоступность лерканидипина при приеме у пациентов внутрь после еды составляет около 10%, при приеме у здоровых добровольцев натощак значение биодоступности уменьшается до 1/3 этого значения.

Биодоступность лерканидипина после перорального применения увеличивается в 4 раза, если лерканидипин принимается не позднее 2 часов после приема очень жирной пищи. Поэтому лекарственное средство ЛеркаНАН следует принимать до еды.

Распределение

Распределение из плазмы в ткани и органы происходит быстро и обширно. Степень связывания лерканидипина с сывороточными белками превышает 98%. Поскольку содержание белков плазмы у пациентов с тяжелой степенью дисфункции почек или печени уменьшено, то свободная фракция лекарства может быть увеличена.

Метаболизм

Лерканидипин экстенсивно метаболизируется ферментом CYP3A4; исходное лекарство в моче и кале не обнаруживается. Оно преимущественно превращается в неактивные метаболиты, и около 50% принятой дозы выделяется с мочой.

Эксперименты *in vitro* с микросомами печени человека продемонстрировали, что лерканидипин способен ингибировать ферменты CYP3A4 и CYP2D6 при концентрациях в 160 и 40 раз, соответственно, более высоких, чем C_{max} после приема дозы 20 мг.

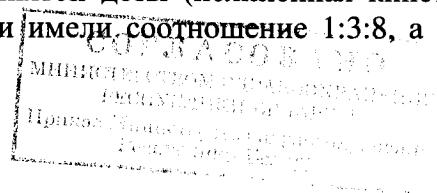
Кроме того, исследование по лекарственному взаимодействию у людей показало, что лерканидипин не изменяет плазменные концентрации мидазолама, типичного субстрата для CYP3A4, или метопролола, типичного субстрата для CYP2D6. Поэтому ингибирование биотрансформации лекарственных средств, которые метаболизируются CYP3A4 и CYP2D6, лекарственным средством ЛеркаНАН при терапевтических дозах не ожидается.

Выведение

Элиминация происходит преимущественно путем биотрансформации. Вычисленное среднее значение периода полувыведения составляет 8-10 часов, а терапевтическое действие продолжается в течение 24 часов вследствие высокой степени связывания лекарства с липидной мембраной. При повторном применении кумуляция не наблюдалась.

Линейность/нелинейность

Пероральное применение лерканидипина приводит к плазменным концентрациям, которые не зависят прямо пропорционально от принятой дозы (нелинейная кинетика). После приема 10, 20 или 40 мг C_{max} в плазме крови имели соотношение 1:3:8, а AUC,



соответственно, 1:4:18, что указывает на постепенное насыщение метаболизма при первом прохождении. Таким образом, биодоступность увеличивается с повышением дозы.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

У пожилых пациентов и у пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек или печени фармакокинетика лерканидипина не отличается от таковой в общей популяции пациентов. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек или у пациентов, находящихся на гемодиализе, плазменные уровни лекарственного средства были выше (приблизительно на 70%). При умеренной и тяжелой печеночной недостаточности системная биодоступность лерканидипина, вероятно, повышается, поскольку он метаболизируется преимущественно в печени.

Показания к применению

Лечение у взрослых эссенциальной гипертензии легкой и средней степени тяжести.

Способ применения и дозировка

Рекомендуемая доза при приеме внутрь составляет 10 мг один раз в сутки не менее чем за 15 минут до еды; доза может быть увеличена до 20 мг в зависимости от достигнутого терапевтического эффекта пациента.

Терапевтическую дозу следует подбирать постепенно, поскольку максимальное антигипертензивное действие развивается в течение двух недель лечения.

При неэффективности одного антигипертензивного средства благоприятный эффект возможен при комбинированном применении лекарственного средства ЛеркаНАН с бета-адреноблокаторами (атенолол), диуретиками (гидрохлортиазид) или ингибиторами АПФ (каптоприл, эналаприл).

Поскольку кривая зависимости "доза - ответная реакция" крута и имеет плато при дозах, составляющих 20-30 мг, маловероятно, что эффективность лекарственного средства будет возрастать с повышением дозы, но в то же время возможно увеличение выраженности побочных эффектов.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Хотя фармакокинетические данные и клинический опыт свидетельствуют о том, что при выборе суточной дозы коррекции не требуется, следует соблюдать особую осторожность, начиная лечение.

Применение у детей и подростков

Применение лекарственного средства ЛеркаНАН у детей и подростков в настоящее время не рекомендуется, поскольку отсутствует опыт применения лекарственного средства у пациентов моложе 18 лет.

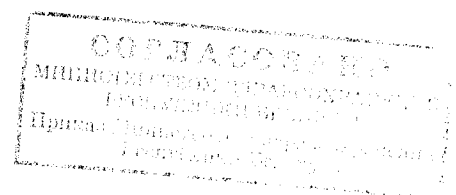
Применение у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью

Необходимо соблюдать особую осторожность, когда начинают лечение пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек или печени. Обычно рекомендуемый режим дозирования может нормально переноситься этой подгруппой пациентов, но к повышению дозы до 20 мг/сутки следует подходить с осторожностью. Антигипертензивное действие лекарственного средства может усиливаться у пациентов с нарушением функции печени, поэтому может потребоваться коррекция дозы.

ЛеркаНАН не рекомендуется применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени или с тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин).

Способ применения

Перед применением лекарственного средства следует соблюдать меры предосторожности: - лекарственное средство рекомендуется принимать утром, как минимум за 15 минут до завтрака.



Данное лекарственное средство не следует принимать совместно с грейпфрутовым соком (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Побочное действие

Приблизительно у 1,8 % пациентов, принимавших лерканидипин, наблюдались побочные реакции. Наиболее частыми побочными реакциями, о которых сообщалось в ходе контролируемых клинических исследований, были головная боль, головокружение, периферические отеки, тахикардия, учащенное сердцебиение и прилив крови к коже, при этом они встречались менее чем у 1% пациентов.

Классификация частоты развития побочных эффектов: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко – гиперчувствительность.

Нарушения психики: редко – сонливость.

Нарушения со стороны нервной системы: нечасто – головная боль, головокружение.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – тахикардия, учащенное сердцебиение; редко – стенокардия.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – прилив крови к коже; очень редко – обморок.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: редко – тошнота, диспепсия, диарея, боль в животе, рвота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: редко – сыпь.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: редко – миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко – полиурия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто – периферические отеки; редко – астения, повышенная утомляемость.

В ходе постмаркетинговых исследований в очень редких случаях сообщалось о следующих нежелательных эффектах: гипертрофия десен, обратимое повышение концентрации трансаминаз печени в сыворотке крови, гипотензия, частое мочеиспускание и боль в груди.

Некоторые дигидропиридины могут в редких случаях приводить к возникновению болей в области сердца или к стенокардии. Очень редко у пациентов, страдающих стенокардией, может отмечаться увеличение частоты, продолжительности или тяжести приступов. В отдельных случаях может наблюдаться инфаркт миокарда.

Лерканидипин достоверно не влияет на уровень глюкозы и липидов в плазме крови.

Сообщение о нежелательных реакциях

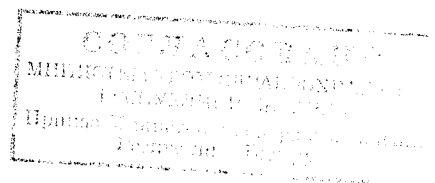
Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного средства.

В случае возникновения нежелательных реакций, в том числе, не указанных в инструкции по медицинскому применению, пациентам следует обратиться к врачу.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях при приеме лекарственного средства в Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», www.rceth.by. См. также раздел «Предприятие-производитель».

Противопоказания

- повышенная чувствительность к лерканидипину, к любому дигидропиридину или к любому другому компоненту лекарственного средства;
- беременность и период кормления грудью;
- женщины детородного возраста, если они не применяют надежную контрацепцию;



- детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения у детей в возрасте до 18 лет не установлены);
- обструкция выносящего тракта левого желудочка;
- нелеченая застойная сердечная недостаточность;
- нестабильная стенокардия;
- тяжелые нарушения функции почек или печени;
- период, составляющий 1 месяц после перенесенного инфаркта миокарда;
- одновременное применение с:
 - сильными ингибиторами СYP3A4;
 - циклоспорином;
 - соком грейпфрута.

Передозировка

Сообщалось о трех случаях передозировки (150, 280 и 800 мг лерканидипина, соответственно, были приняты при попытке суицида).

Доза	Признаки/симптомы	Лечение	Результат
150 мг + неустановленное количество алкоголя	Сонливость	Промывание желудка, активированный уголь	Выздоровление
280 мг + 5,6 мг моксонидина	Кардиогенный шок, тяжелая ишемия миокарда, почечная недостаточность легкой степени	Высокие дозы катехоламинов, фуросемид, препараты наперстянки, парентеральные плазмозаменители	Выздоровление
800 мг	Тошнота, артериальная гипотензия	Активированный уголь, слабительные средства, допамин внутривенно	Выздоровление

Как и при применении других дигидропиридинов, можно ожидать, что передозировка будет проявляться чрезмерной периферической вазодилатацией с выраженной гипотензией и рефлекторной тахикардией. В случае тяжелой гипотензии, брадикардии и потери сознания может потребоваться кардиоваскулярная поддержка с внутривенным введением атропина.

С учетом пролонгированного фармакологического действия лерканидипина в случае передозировки необходим контроль сердечно-сосудистого статуса таких пациентов, по меньшей мере, в течение 24 часов. Информация по оценке эффективности диализа отсутствует. Поскольку действующее вещество является высоколипофильным, то наиболее вероятно, что его концентрация в плазме не является параметром, отражающим продолжительность периода риска, и диализ может быть неэффективным.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Известно, что лерканидипин метаболизируется под влиянием фермента СYP3A4, и поэтому ингибиторы и индукторы СYP3A4, принимаемые вместе с лерканидипином, могут влиять на процесс его метаболизма и элиминации.

Следует избегать одновременного назначения Лерканидипина с такими ингибиторами СYP3A4, как кетоконазол, итраконазол, ритонавир, эритромицин, тролеандомицин. Исследование по взаимодействию с сильным ингибитором СYP3A4 кетоконазолом показало, что в результате этого взаимодействия значительно повышается концентрация лерканидипина в плазме (15-кратно увеличивается значение AUC и 8-кратно увеличивается значение C_{max} для эутомера S-лерканидипина).

Не рекомендуется принимать циклоспорин совместно с лерканидипином.



Как для лерканидипина, так и для циклоспорина наблюдалось увеличение концентрации в плазме в результате их совместного применения. Исследование, проводившееся с участием молодых здоровых добровольцев, показало, что если прием циклоспорина осуществлялся через 3 часа после приема лерканидипина, то концентрация лерканидипина в плазме не изменялась, в то время как значение AUC для циклоспорина увеличивалось на 27%. Однако совместный прием лерканидипина с циклоспорином вызывает 3-кратное повышение концентрации лерканидипина в плазме и увеличение значения AUC для циклоспорина на 21%.

Не рекомендуется принимать лерканидипин, запивая его соком грейпфрута. Как и другие дигидропиридины, лерканидипин проявляет особую чувствительность к ингибированию метаболизма соком грейпфрута, с повышением в результате этого его системной биодоступности и увеличением гипотензивного эффекта.

При одновременном пероральном приеме лерканидипина в дозе 20 мг с мидазоламом пожилыми добровольцами, всасывание лерканидипина увеличивалось (приблизительно на 40%), а скорость всасывания уменьшалась (t_{max} замедлялось до 3 часов вместо 1,75 часа). Концентрации мидазолама не изменялись.

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

К одновременному назначению лерканидипина с индукторами CYP3A4, такими, как противосудорожные средства (например, фенитоин, карбамазепин) и рифампицин, следует подходить с осторожностью, поскольку возможно снижение антигипертензивного эффекта, а кровяное давление следует контролировать чаще, чем обычно.

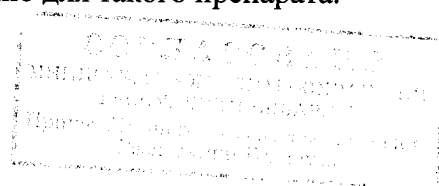
При одновременном применении лерканидипина с метопрололом, β -адреноблокатором, который элиминируется, главным образом, через печень, биодоступность метопролола не изменялась, в то время как биодоступность лерканидипина уменьшалась на 50%. Этот эффект, вероятно, наступает вследствие уменьшения печеночного кровотока, вызываемого β -блокаторами, и может поэтому встречаться также при применении других лекарственных средств этого класса. Следовательно, лерканидипин может без опасения назначаться с блокаторами β -адренорецепторов, но при этом может потребоваться коррекция дозы.

Исследование по взаимодействию с флуоксетином (ингибитором CYP2D6 и CYP3A4), проведенное на добровольцах в возрасте 65 ± 7 лет, показало отсутствие клинически значимых изменений фармакокинетики лерканидипина.

Одновременное применение циметидина по 800 мг в сутки не вызывает значительных изменений концентраций лерканидипина в плазме, но при более высоких дозах требуется осторожность, поскольку могут увеличиться биодоступность и гипотензивное действие лерканидипина.

Одновременное назначение лерканидипина в дозе 20 мг пациентам, длительно принимающим β -метилдигоксин, показало отсутствие фармакокинетического взаимодействия. У здоровых добровольцев, принимавших дигоксин и лерканидипин в дозе 20 мг натошак, отмечалось увеличение значения C_{max} дигоксина в среднем на 33% при отсутствии существенных изменений со стороны AUC и почечного клиренса. Пациенты, одновременно принимающие дигоксин и лерканидипин, требуют тщательного клинического контроля относительно возможных проявлений токсичности дигоксина.

Когда лерканидипин в дозе 20 мг принимался многократно совместно с 40 мг симвастатина, значение AUC для лерканидипина изменялось незначительно, в то время как значение AUC для симвастатина увеличивалось на 56%, а этот же показатель для его активного метаболита β -оксикислоты - на 28%. Маловероятно, что такие изменения являются клинически значимыми. Не ожидается взаимодействий при приеме лерканидипина утром, а симвастатина - вечером, как показано для такого препарата.



При совместном приеме варфарина и 20 мг лерканидипина натощак здоровыми добровольцами не наблюдалось изменений фармакокинетики варфарина.

Лерканидипин назначался без опасения вместе с диуретиками и с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента.

Следует избегать употребления алкоголя, поскольку он может потенцировать действие вазодилатирующих антигипертензивных лекарств.

Меры предосторожности

Синдром слабости синусового узла

Следует с особой осторожностью применять лерканидипин у пациентов с синдромом слабости синусового узла (если не имплантирован кардиостимулятор).

Дисфункция левого желудочка и ишемическая болезнь сердца

Несмотря на то, что в исследованиях гемодинамики не выявили ухудшения желудочковой функции, требуется соблюдать осторожность при применении лекарственного средства у пациентов с нарушением функции левого желудочка. Некоторые кратковременно действующие производные дигидропиридина могут повышать риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца. Хотя лерканидипин обладает пролонгированным действием, у таких пациентов также требуется проявлять осторожность.

В редких случаях производные дигидропиридина могут приводить к возникновению кардиалгий или приступов стенокардии. Очень редко пациенты со стенокардией могут отмечать увеличение частоты, продолжительности и тяжести этих приступов. В отдельных случаях может наблюдаться инфаркт миокарда (см. раздел «Меры предосторожности»).

Нарушение функции почек или печени

Следует проявлять особую осторожность, когда начинают лечение пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек или печени. Хотя рекомендуемый обычно режим дозирования может нормально переноситься данной подгруппой пациентов, к увеличению дозы до 20 мг в сутки нужно подходить с осторожностью. Антигипертензивное действие лекарственного средства может усиливаться у пациентов с нарушением функции печени; поэтому может быть необходима коррекция дозы.

Лерканидипин не рекомендуется применять у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью или у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин).

Алкоголь

Следует избегать употребления алкоголя, поскольку он может потенцировать действие вазодилатирующих антигипертензивных лекарств.

Индукторы CYP3A4

Индукторы CYP3A4, такие, как противосудорожные средства (например, фенитоин, карбамазепин) и рифампицин, могут снижать концентрацию лерканидипина в плазме и поэтому терапевтическая эффективность лерканидипина может оказаться ниже ожидаемой.

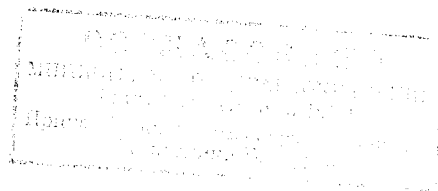
Вспомогательные вещества

Лекарственное средство содержит лактозу, поэтому его не следует применять пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа, или мальабсорбция глюкозы-галактозы.

В состав оболочки таблеток входит азокраситель желтый «Солнечный закат» (E110), который может вызвать аллергические реакции.

Применение при беременности и в период кормления грудью, влияние на фертильность

Беременность



В исследованиях на животных (крысы и кролики) не было доказано наличие тератогенного действия лерканидипина, а репродуктивная способность у крыс не была нарушена. Тем не менее, поскольку клинический опыт применения лерканидипина у беременных и кормящих женщин отсутствует, а у других производных дигидропиридина в экспериментальных исследованиях на животных было выявлено тератогенное действие, то противопоказано применение лекарственного средства ЛеркаНАН во время беременности, а также у женщин детородного возраста, не использующих надежную контрацепцию.

Кормление грудью

Возможно выделение лерканидипина с грудным молоком вследствие его высокой липофильности. В связи с этим не рекомендуется применять лерканидипин в период кормления грудью.

Фертильность (способность к зачатию)

Клинические данные отсутствуют. У некоторых пациентов, принимающих блокаторы кальциевых каналов, были отмечены обратимые биохимические изменения в головках сперматозоидов, которые могут негативно повлиять на способность к оплодотворению.

В случаях, когда повторное оплодотворение *in vitro* оказалось неудачным и отсутствуют другие возможные объяснения этого, следует рассмотреть в качестве причины прием блокаторов кальциевых каналов.

Влияние на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами

«ЛеркаНАН оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или механизмами. Однако следует проявлять осторожность, учитывая риск возникновения головокружения, слабости, повышенной утомляемости и, в редких случаях, сонливости.

Упаковка

Таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг.

По 15 или 25 таблеток в контурной ячейковой упаковке из светонепроницаемой пленки двухслойной (ПВХ/ПВДХ) и алюминиевой фольги. Одну или две контурные ячейковые упаковки № 25 или две контурные ячейковые упаковки № 15 вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

В защищенном от света и влаги месте, при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Предприятие-производитель

Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ»
220141, г. Минск, ул. академика В.Ф. Купревича,
д. 5, корп.3, Республика Беларусь,
тел./факс 8(017) 268-63-64

