

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕРКАМЕН[□] 20
(LERKAMEN[□] 20)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить лерканідипіну гідрохлориду 20 мг, що відповідає лерканідипіну 18,8 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), повідон К 30, магнію стеарат;

оболонка: Opadry 02F25077 (гіпромелоза, тальк, титану діоксид (Е 171), макрогол 6000, заліза оксид (Е 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: рожевого кольору круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з рискою для поділу з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на судини. Похідні дигідропіридину.

Код АТХ С08С А13.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лерканідипін – це антагоніст кальцію дигідропіридинової групи, що пригнічує трансмембранний потік кальцію у клітини серця та гладком'язові клітини. Механізм антигіпертензивної дії лерканідипіну зумовлений прямою релаксуючою дією на м'язи судин, внаслідок чого знижується загальний судинний периферичний опір. Незважаючи на короткий період напіввиведення лерканідипіну, він має пролонговану антигіпертензивну дію за рахунок високого коефіцієнта мембранного розподілу і позбавлений негативної іотропної дії завдяки його високій судинній селективності. Оскільки вазодилатація, спричинена лерканідипіном, відбувається поступово, то гостра артеріальна гіпотензія з рефлекторною тахікардією у хворих на артеріальну гіпертензію спостерігається рідко.

На додаток до клінічних досліджень, проведених для підтвердження терапевтичних показань, ще одне невелике неконтрольоване, але рандомізоване дослідження пацієнтів з тяжким ступенем артеріальної гіпертензії (середнє значення \pm стандартне відхилення діастолічного тиску крові становить $114,5 \pm 3,7$ мм рт.ст.) показало, що артеріальний тиск нормалізувався у 40 % з 25 пацієнтів при прийомі лерканідипіну гідрохлориду в дозі, що становить 20 мг один раз на добу, і у 56 % з 25 пацієнтів при прийомі два рази на добу по 10 мг препарату.

У подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні при порівнянні з плацебо у пацієнтів із систолічною гіпертензією лерканідипін ефективно знижував артеріальний тиск від середнього початкового значення $172,6 \pm 5,6$ мм рт.ст. до значення $140,2 \pm 8,7$ мм рт.ст.

Фармакокінетика.

Лерканідипін повністю всмоктується після перорального застосування, а максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 1,5-3 години.

Внаслідок високого метаболізму при першому проходженні через печінку абсолютна біодоступність лерканідипіну, прийнятого пацієнтом після їди, становить приблизно 10 %, при цьому вона зменшується до $\frac{1}{3}$ цього значення, якщо препарат застосовували здоровим добровольцям натще. Біодоступність лерканідипіну після перорального прийому збільшується в 4 рази, якщо його приймати не пізніше як через 2 години після вживання дуже жирної їжі, тому препарат бажано приймати натще.

Розподіл з плазми крові у тканини та органи є швидким та обширним. Ступінь зв'язування леркандипіну з білками сироватки крові перевищує 98 %. Вільна фракція препарату може збільшуватися у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок та печінки, оскільки при цьому зменшується рівень білка у плазмі крові.

Леркандипіну гідрохлорид екстенсивно метаболізується ферментом CYP 3A4; препарат у незміненому вигляді в сечі і калі не виявляється. Він переважно перетворюється у неактивні метаболіти, приблизно 50 % прийнятої дози виводиться із сечею. Елімінація проходить, в основному, шляхом біотрансформації. Середній період напіввиведення становить 8-10 годин, а терапевтична дія триває 24 години внаслідок високого ступеня зв'язування леркандипіну з ліпідами клітинних мембран. При повторному застосуванні кумуляція не спостерігалась.

При пероральному застосуванні леркандипіну його концентрація у плазмі крові не є прямо пропорційною до прийнятої дози (нелінійна кінетика). Після прийому 10, 20 і 40 мг максимальні концентрації у плазмі, які спостерігались, мали співвідношення 1:3:8, а площі під кривими залежності концентрації від часу у плазмі мали співвідношення 1:4:18, що вказує на поступове насичення метаболізму при першому проходженні. Таким чином, біодоступність леркандипіну збільшується із підвищенням дози.

Було показано, що фармакокінетика леркандипіну у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів із порушенням функції нирок або печінки слабкого або середнього ступеня тяжкості подібна до такої, що спостерігається у загальній популяції. У хворих із тяжким ступенем дисфункції нирок або у хворих, яким проводяться сеанси гемодіалізу, концентрації ліків були вищими (приблизно 70 %). У хворих із середнім або тяжким ступенем порушення функції печінки системна біодоступність леркандипіну, імовірно, збільшується, оскільки він метаболізується головним чином у печінці.

Клінічні характеристики.

Показання.

Есенціальна гіпертензія легкого або помірного ступеня тяжкості.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини чи інших дигідропіридинів або до будь-якого компонента препарату, зазначеного в розділі «Склад».
- Період вагітності або годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Жінкам репродуктивного віку, якщо вони не застосовують контрацепцію.
- Обструкція судин, що виходять з лівого шлуночка.
- Нелікована застійна серцева недостатність.
- Нестабільна стенокардія.
- Тяжкі порушення функції печінки або нирок.
- Протягом 1 місяця після інфаркту міокарда.
- Одночасне застосування з сильними інгібіторами CYP 3A4, циклоспорином, грейпфрутовим соком (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Леркандипін метаболізується під впливом ферменту CYP 3A4, тому інгібітори та індуктори цього ферменту, які приймають одночасно з леркандипіном, можуть впливати на метаболізм та виведення леркандипіну. Слід уникати одночасного застосування Леркамен[®] 20 з такими інгібіторами CYP 3A4 як кетоконазол, ітраконазол, ритонавір, еритроміцин або тролеандоміцин (див. розділ «Протипоказання»). Дослідження щодо взаємодії з сильним інгібітором CYP 3A4 кетоконазолом показало, що у результаті цієї взаємодії концентрація леркандипіну у плазмі крові значно підвищується (15 разове збільшення значення AUC (площі під кривою) та 8 разове збільшення значення C_{max} (середнє максимальне значення) для еутомеру S-леркандипіну).

Циклоспорин і лерканідипін не можна застосовувати одночасно (див. розділ «Протипоказання») Як для лерканідипіну, так і для циклоспорину спостерігалось збільшення їх концентрації у плазмі крові при їх одночасному застосуванні. Дослідження, що було проведене на здорових волонтерах, показало, що якщо циклоспорин застосовується протягом 3 годин після застосування лерканідипіну, то концентрація лерканідипіну у плазмі крові не змінювалась, у той час як значення AUC для циклоспорину збільшувалося на 27 %. Однак одночасне застосування лерканідипіну та циклоспорину спричиняє збільшення концентрації лерканідипіну у плазмі крові у 3 рази, а значення AUC для циклоспорину збільшується на 21 %. Лерканідипін не слід запивати соком грейпфрута (див. розділ «Протипоказання») Як і всі інші дигідропіридини, лерканідипін особливо чутливий до соку грейпфрута, який сповільнює його метаболізм, що підвищує його біодоступність та збільшує антигіпертензивну дію.

Одночасне застосування мідазоламу та лерканідипіну у дозі 20 мг добровольцям літнього віку призводило до збільшення всмоктування лерканідипіну (приблизно на 40 %) та до зменшення швидкості його всмоктування (T_{max} 3 години замість 1,75 години), а концентрація мідазоламу не змінювалась.

Слід бути обережним при одночасному застосуванні Леркамен[®] 20 з іншими субстратами CYP 3A4, такими як терфенадин, астемізол, з антиаритмічними засобами класу III (аміодарон, хінідин).

До одночасного застосування Леркамен[®] 20 з індукторами CYP 3A4, такими як протисудомні засоби (фенітоїн, карбамазепін) і рифампіцин, слід підходити з обережністю, оскільки може зменшитись антигіпертензивна дія, тому слід частіше контролювати артеріальний тиск.

Одночасне застосування метопрололу, β -блокатора, який виводиться головним чином через печінку, з лерканідипіном не змінювало біодоступність метопрололу, у той час як біодоступність лерканідипіну зменшувалась на 50 %, яка, вірогідно, пов'язана зі зменшенням печінкового кровотоку, що спричиняється β -адреноблокаторами, тому лерканідипін можна без застережень застосовувати із β -адреноблокаторами, але при цьому може знадобитися коригування його дози.

Дослідження щодо взаємодії з флуоксетином (інгібітором CYP 2D6 та CYP 3A4), що проводили на добровольцях віком 65 ± 7 років (середнє значення \pm стандартне відхилення) показали відсутність клінічно значущих змін фармакокінетики лерканідипіну.

Одночасне застосування циметидину у дозі 800 мг на добу не спричиняє суттєвих змін концентрації лерканідипіну в крові, але при більшому дозуванні треба бути обережним, оскільки може збільшитись біодоступність та антигіпертензивна дія лерканідипіну.

Одночасне призначення лерканідипіну у дозі 20 мг у пацієнтів, які постійно застосовують β -метилдигоксин, не призводить до їх фармакокінетичної взаємодії У здорових добровольців, яких лікували дигоксином, відзначалося збільшення значення C_{max} дигоксину в середньому на 33 % після того, як вони приймали по 20 мг лерканідипіну натщесерце, в той час як значення AUC і нирковий кліренс змінилися незначно. Тому пацієнтів, які одночасно застосовують дигоксин, треба ретельніше контролювати щодо можливих проявів інтоксикації дигоксином.

Коли лерканідипін у дозі 20 мг одночасно застосовували із 40 мг симвастатину, показник AUC для лерканідипіну змінювався незначно, тоді як показник AUC для симвастатину збільшувався на 56 % і цей же показник для його активного метаболіту β -гідроксикислоти – на 28 %. Мало ймовірно, що такі зміни є клінічно значущими. Не очікується взаємодії між цими препаратами, якщо лерканідипін приймати вранці, а симвастатин ввечері.

Коли одночасно з варфарином здорові добровольці приймали натще 20 мг лерканідипіну, змін фармакокінетики варфарину не спостерігалось.

Лерканідипін безпечно застосовується одночасно з діуретиками та інгібіторами ангіотензин-перетворювального ферменту.

Слід уникати вживання алкоголю, оскільки він може підсилювати дію вазодилатуючих антигіпертензивних ліків (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Леркамен[®] 20 не чинить несприятливого впливу на рівень глюкози у крові або рівень ліпідів у сироватці крові.

Леркамен[®] 20 можна застосовувати хворим літнього віку, але слід виявити обережність на початку лікування.

Треба бути особливо обережним при застосуванні Леркамен[®] 20 хворим із синдромом слабкості

синусового вузла (яким не імплантований кардіостимулятор). Хоча гемодинамічно контрольовані дослідження не виявили погіршення шлункової функції, при застосуванні препарату хворим із дисфункцією лівого шлуночка вимагається обережність. Припускається, що при застосуванні деяких короткочасно діючих дигідропіридинів збільшується ризик виникнення серцево-судинних ускладнень у хворих на ішемічну хворобу, тому застосування лерканідипіну у таких хворих вимагає обережності, хоча лерканідипін має пролонговану дію. Деякі дигідропіридини можуть у поодиноких випадках спричинити виникнення болю у ділянці серця та стенокардії. Дуже рідко хворі на стенокардію можуть відзначати збільшення частоти, тривалості та тяжкості її нападів. В окремих випадках може спостерігатися інфаркт міокарда (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування при порушенні функції нирок та печінки. Слід бути особливо обережним, розпочинаючи лікування хворих із порушеннями функції нирок або печінки легкого або помірного ступенів тяжкості. Хоча звичайний рекомендований режим дозування переноситься такими хворими добре, підвищення дози до 20 мг на добу треба проводити з обережністю. Антигіпертензивна дія препарату може посилюватись у хворих із порушенням функції печінки, тому в таких випадках може бути потрібне коригування дози. Лерканідипін не рекомендується для застосування хворим із тяжкою дисфункцією печінки або хворим із тяжким порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Хворим, які застосовують лерканідипін, слід уникати вживання алкоголю, оскільки це може призвести до посилення дії вазодилатуючих антигіпертензивних ліків (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Індуктори CYP 3A4, такі як рифампіцин або антисудомні засоби (фенітоїн або карбамазепін), можуть знижувати концентрацію лерканідипіну у плазмі крові, і тому його ефективність може виявитися меншою, ніж очікувалась (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Препарат не призначати хворим із дефіцитом лактази Лаппа, галактоземією або порушенням всмоктування глюкози/галактози.

Анестезіолога слід проінформувати про те, що пацієнт приймає Леркамен® 20.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дані щодо лерканідипіну показують на відсутність тератогенної дії у щурів і кроликів, а репродуктивна здатність у щурів була погіршеною. Оскільки клінічний досвід щодо застосування лерканідипіну у період вагітності або годування груддю відсутній і оскільки було досліджено, що інші сполуки дигідропіридину спричиняють тератогенну дію у тварин, лерканідипін не слід призначати у період вагітності або жінкам репродуктивного віку, якщо вони не використовують ефективну контрацепцію. Внаслідок високої ліпофільності лерканідипіну можна очікувати його проникнення у грудне молоко. Тому його не слід призначати матерям, які годують груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Клінічний досвід щодо застосування лерканідипіну показує, що погіршення здатності керувати автотранспортом або виконувати роботу з іншими механізмами є малоімовірним. Однак слід бути обережним, тому що можуть виникати запаморочення, астенія, підвищена втомлюваність та рідко сонливість.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза становить 10 мг на добу внутрішньо (для чого слід застосовувати препарат Леркамен® 10), але вона може бути підвищена до 20 мг на добу, залежно від індивідуального сприйняття пацієнтом. Лерканідипін слід застосовувати принаймні за 15 хвилин до їди. Дозування встановлюється поступово, оскільки максимальна антигіпертензивна дія може проявитися через 2 тижні після початку лікування. На деяких пацієнтів, яким недостатньо застосування одного антигіпертензивного препарату, застосування Леркамену® 20 сприятливо діє додатково до терапії блокатором бета-адренорецептора (атенолол), діуретика (гідрохлоротіазид) або інгібітора ангіотензин-перетворювального ферменту (каптоприл або еналаприл).

Оскільки крива залежності «доза – відповідь» крута і має плато при дозах, що становлять 20-30 мг, малоймовірно, що ефективність препарату буде зростати зі збільшенням його дозування, але у той же час можливе збільшення небажаних ефектів.

Пацієнти літнього віку. Хоча дані фармакокінетики та клінічний досвід свідчать про те, що коригування дози не потрібне, слід бути дуже обережним, починаючи лікування людини літнього віку.

Застосування при порушенні функції нирок або печінки. Слід бути особливо обережним, на початку лікування пацієнтів із порушенням функції нирок або печінки слабкого та помірного ступеня тяжкості. Хоча рекомендоване дозування переноситься такими хворими добре, до збільшення дози до 20 мг на добу слід підходити з обережністю. Антигіпертензивна дія препарату може посилюватись у хворих із порушенням функції печінки, тому може бути необхідне коригування дози. Леркамєн20 не рекомендується для застосування хворим із тяжким порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв).

Діти.

Застосування препарату особам віком до 18 років не рекомендовано у зв'язку з відсутністю клінічного досвіду.

Передозування.

Після появи препарату на ринку повідомлялося про три випадки передозування (150 мг, 280 мг та 800 мг лерканідипіну, які були застосовані з метою самогубства).

| Доза | Ознаки/симптоми | Лікування | Результат |
|---|--|---|-----------|
| 150 мг + невстановлена кількість алкоголю | Сонливість | Промивання шлунка, активоване вугілля | Одужання |
| 280 мг + 5,6 мг моксонідину | Кардіогенний шок, тяжка ішемія міокарда, ниркова недостатність легкого ступеня | Високі дози катехоламінів, фуросемід, препарати дигіталісу, парентеральні плазмозамінники | Одужання |
| 800 мг | Нудота, артеріальна гіпотензія | Активоване вугілля, проносні засоби, допамін внутрішньовенно | Одужання |

Як і у випадку з іншими дигідропіридинами, можна було очікувати, що передозування спричинить надмірну периферичну вазодилатацію із помітною артеріальною гіпотензією та рефлекторною тахікардією. У випадку тяжкої артеріальної гіпотензії, брадикардії та втраті свідомості треба було б застосувати внутрішньовенне введення атропіну проти брадикардії. Враховуючи пролонговану фармакологічну дію лерканідипіну, пацієнтам із передозуванням необхідно перебувати під наглядом лікаря протягом 24 годин. Інформація щодо оцінки діалізу відсутня. Оскільки лерканідипін є високоліпофільним, найвірогідніше, що його концентрація у плазмі крові не є параметром, який відображає тривалість періоду ризику, а діаліз може бути неефективним.

Побічні реакції.

Побічні реакції спостерігалися приблизно в 1,8 % пацієнтів. У нижченаведеній таблиці зазначені побічні реакції, які, можливо, пов'язані із застосуванням препарату; вони розбиті на групи відповідно до класифікації системи органів MdDRA і частотою (іноді, рідко).

Як видно з таблиці, найчастішими побічними діями під час проведення контрольованих клінічних досліджень були наступні: головний біль, запаморочення, периферичні набряки, тахікардія, посилене серцебиття і припливи, які зустрічалися у менш ніж 1 % пацієнтів.

| Класифікація MedDRA щодо впливу на системи і органи | Симптоми | Частота |
|---|--|--|
| З боку імунної системи | Гіперчутливість. | Дуже рідко (< 1/10000) |
| Психічні розлади | Сонливість. | Рідко (> 1/10000 < 1/1000) |
| З боку нервової системи | Головний біль, запаморочення. | Іноді (□ 1/1000 < 1/100) |
| З боку серця | Стенокардія. Тахікардія, посилене серцебиття. | Рідко (□ 1/10000 < 1/1000) Іноді (□ 1/1000 < 1/100) |
| З боку судинної системи | Припливи. Непритомність. | Іноді (□ 1/1000 < 1/100) Дуже рідко (< 1/10000) |
| З боку шлунково-кишкового тракту | Нудота, біль в епігастрії, діарея, диспепсія, блювання. | Рідко (□ 1/10000 < 1/1000) |
| З боку шкіри та її придатків | Висипання. | Рідко (□ 1/10000 < 1/1000) |
| З боку опорно-рухової системи, сполучної тканини і кісток | Міалгія. | Рідко (□ 1/10000 < 1/1000) |
| З боку нирок та сечовивідних шляхів | Поліурія. | Рідко (□ 1/10000 < 1/1000) |
| Загальні порушення і порушення у місці застосування | Периферичні набряки. Астенія, втомлюваність. | Іноді (□ 1/1000 < 1/100) Рідко (□ 1/10000 < 1/1000) |

Після появи препарату на ринку у поодиноких випадках (< 1/10000) спостерігалися такі небажані ефекти: гіперплазія ясен, оборотне збільшення кількості трансаміназ печінки в сироватці крові, артеріальна гіпотензія, збільшення частоти сечовипускання, біль у грудях. Деякі дигідропіридини можуть у поодиноких випадках призводити до болю в ділянці серця та стенокардії. Дуже рідко у хворих із нападами стенокардії збільшується їх частота, тривалість та тяжкість. В окремих випадках може спостерігатися інфаркт міокарда. Лерканідипін не впливає негативно на рівень цукру та ліпідів у крові.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Спеціальні умови зберігання не вимагаються. Зберігати в оригінальній упаковці недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 1 блістеру по 7 таблеток вкритих плівковою оболонкою, або по 1 або 2, або 4 блістери по 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, або по 6 або 9 блістерів по 10 таблеток, вкритих плівковою оболонкою у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

БЕРЛІН-ХЕМІ АГ

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Заявник.

Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А.

Місцезнаходження заявника.

1, Авеню де ла Гар, L-1611 Люксембург, Люксембург.