

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу.

ЛЕРКАМЕН[□] 10
(LERCAMEN[□] 10)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить лерканідипіну гідрохлориду 10 мг, що еквівалентно лерканідипіну 9,4 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; натрію крохмальгліколят (тип А); повідон; магнію стеарат; оболонка Opadry OY-SR-6497; до складу якої входять: гіпромелоза, тальк, титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь, заліза оксид (E 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

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

Фармакотерапевтична група. Селективні антагоністи кальцію з основною дією на судини. Код АТХ C08C A13.

Фармакологічні властивості.

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

Фармакокінетика. Лерканідипін повністю всмоктується після перорального застосування, а максимальна концентрація у плазмі крові досягається 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 1/3 цього значення, якщо препарат застосовували здорові добровольці 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 слід приймати перед прийомом їжі. Ступінь зв'язування лерканідипіну з білками сироватки перевищує 98 %. Елімінація відбувається в основному шляхом біотрансформації. Середній період напіввиведення становить 8-10 годин, а терапевтична дія триває 24 години внаслідок високого ступеня зв'язування лерканідипіну з ліпідною мембраною. При повторному застосуванні кумуляція не спостерігалась. При пероральному застосуванні лерканідипіну його концентрація у плазмі не є прямо пропорційною до прийнятої дози (нелінійна кінетика). Після прийому 10, 20 і 40 мг максимальні концентрації у плазмі крові, які спостерігалися, 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 лерканідипіну збільшується із підвищенням дози. Було показано, що фармакокінетика лерканідипіну у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів з зниженими показниками 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 лерканідипіну, ймовірно, збільшується, оскільки він метаболізується головним чином у печінці.

Клінічні характеристики.

Показання.

Есенціальна гіпертензія легкого або помірного ступеня тяжкості.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини, до інших дигідропіридинів або до будь-якого компонента препарату. Жінки репродуктивного віку, якщо вони не застосовують контрацепцію. Обструкція судин, що виходять із лівого шлуночка. Нелікована застійна серцева недостатність. Нестабільна стенокардія. Тяжкі порушення функції печінки або нирок. Протягом 1 місяця після інфаркту міокарда. Одночасне застосування із: сильними інгібіторами СYP 3A4, циклоспорином та соком грейпфрута.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Як відомо, леркандипін метаболізується під впливом ферменту СYP 3A4, і тому інгібітори та індуктори цього ферменту, що застосовуються разом із леркандипіном, можуть впливати на процес його метаболізму та елімінації. Слід уникати одночасного застосування Леркамену[□] 10 з такими інгібіторами СYP 3A4 як кетоконазол, ітраконазол, ритонавір, еритроміцин, тролеандоміцин. Дослідження показали, що одночасне застосування кетоконазолу з леркандипіном призводить до значного підвищення у плазмі крові концентрації останнього. Як для леркандипіну, так і для циклоспорину спостерігалось збільшення їх концентрації в плазмі в результаті спільного застосування. Дослідження, що проводилося на молодих здорових добровольцях, показало, що якщо прийом циклоспорину здійснювався через 3 години після прийому леркандипіну, то концентрація леркандипіну в плазмі не змінювався, тоді як значення AUC для циклоспорину збільшувалося на 27%. Однак спільний прийом Леркамену[®] з циклоспорином викликає 3-кратне збільшення концентрації леркандипіну в плазмі і збільшення значення AUC для циклоспорину на 21%. Сік грейпфрута впливає на метаболізм Леркамену[□] 10, що може призвести до збільшення його антигіпертензивної дії, тому препарат не слід запивати цим соком. Одночасне застосування мідазоламу та леркандипіну у дозі 20 мг призводило до збільшення на 40 % всмоктування леркандипіну та зменшення швидкості його всмоктування (3 години замість 1,75 години для досягнення максимальної концентрації). Слід бути обережним при одночасному застосуванні Леркамену[□] 10 з іншими субстратами СYP 3A4, такими як терфенадин, астемізол, з антиаритмічними засобами класу III такими як аміодарон, квінідин. До одночасного застосування Леркамену[□] 10 з індукторами СYP 3A4, такими як фенітоїн, карбамазепін і рифампіцин, слід підходити з обережністю, оскільки може зменшитись антигіпертензивна дія, тому у такому випадку слід частіше контролювати артеріальний тиск. Одночасне застосування метопрололу з леркандипіном призводить до зменшення біодоступності останнього на 50 %. Вірогідно це пов'язано зі зменшенням печінкового кровотоку, що спричиняється бета-адреноблокаторами. Отже, леркандипін можна без застережень застосовувати із бета-адреноблокаторами, але при цьому може знадобитись коригування його дози. Дослідження щодо взаємодії з флуоксетином, інгібітором СYP2D6 та СYP3A4, показали відсутність клінічно значущих змін фармакокінетики леркандипіну. Одночасне застосування циметидину по 800 мг на добу не спричиняє суттєвих змін концентрації леркандипіну в крові, але при більшому дозуванні треба бути обережним, оскільки може збільшитись біодоступність і антигіпертензивна дія леркандипіну. Одночасне призначення леркандипіну у дозі 20 мг та бета-метилдигоксину не призводить до їхньої фармакокінетичної взаємодії. Одночасне застосування дигоксину і леркандипіну у дозі 20 мг призводить до підвищення концентрації дигоксину в крові на 33 %, тому хворих, які одночасно застосовують дигоксин та леркандипін, треба ретельніше контролювати можливі прояви інтоксикації дигоксином. Коли леркандипін у дозі 20 мг одночасно застосовувати із симвастатином у дозі 40 мг, показник AUC для леркандипіну змінювався незначно, тоді як показник AUC для симвастантину збільшувався на 56 %, і цей же показник для його активного метаболіту β -оксикислоти – на 28 %. Малоімовірно, що такі зміни є клінічно значущими. Взаємодії можна не очікувати, якщо леркандипін приймати вранці, а симвастатин увечері. При одночасному застосуванні леркандипіну з варфарином змін фармакокінетики варфарину не спостерігалось. Без побоювання Леркамен[®] може призначатися разом з діуретиками і з інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту. Слід уникати вживання алкоголю, оскільки він може підвищувати дію судинорозширюючих антигіпертензивних препаратів.

Особливості застосування.

Леркамен[□] 10 застосовують хворим літнього віку, але треба виявити обережність на початку лікування. При лікуванні пацієнтів з дисфункцією нирок або печінки слабкої чи середньої ступені слід виявляти особливу обережність. Хоча рекомендований зазвичай дозовий режим може нормально переноситися цією

групою пацієнтів, до збільшення дози до 20 мг на добу потрібно підходити з обережністю. Гіпотензивна дія препарату може посилюватися у пацієнтів з дисфункцією печінки; отже, в цих випадках може знадобитися коригування дози. Індуктори CYP 3A4, такі, як антиконвульсивної засоби (наприклад фенітоїн, карбамазепін) і рифампіцин, можуть знижувати концентрацію леркандипіну в плазмі і тому ефективність дії леркандипіну може виявитися нижче очікуваної. (див. *Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій*) Треба бути особливо обережним при застосуванні Леркамену® 10 хворим із синдромом слабкості синусового вузла, яким не імплантований кардіостимулятор. Обережність також необхідна при застосуванні препарату хворим із дисфункцією лівого шлуночка та хворим з ішемічною хворобою серця. Деякі дигідропіридини можуть у поодиноких випадках спричинити виникнення передсердного болю та стенокардії. Дуже рідко хворі на стенокардію можуть відзначати збільшення частоти, тривалості та тяжкості її нападів. В окремих випадках може спостерігатися інфаркт міокарда. Антигіпертензивна дія препарату може збільшуватись у хворих із дисфункцією печінки, відповідно, може бути потрібне коригування дози. Одночасне вживання алкоголю та Леркамену® 10 може призвести до посилення дії останнього. 1 таблетка містить 30 мг лактози, тому препарат не слід призначати хворим із дефіцитом лактази, галактоземією та порушенням всмоктування глюкози/галактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Досвід клінічного застосування в період вагітності та лактації відсутній. Оскільки інші дигідропіридини виявили тератогенний ефект у досліджах на тваринах, препарат не рекомендовано застосовувати протягом вагітності або у жінок дітородного віку, якщо вони мають бажання завагітніти та не застосовують ефективну контрацепцію. У зв'язку з високою ліпофільністю леркандипіну можлива його поява в грудному молоці, тому препарат не рекомендовано застосовувати в період годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Клінічний досвід стосовно леркандипіну показує, що погіршення здатності керувати автотранспортом або виконувати роботу з іншими механізмами є малоімовірним, але слід бути обережним, тому що можуть виникати запаморочення, астенія, втомлюваність та сонливість.

Спосіб застосування та дози.

Дорослим. Таблетки Леркамену[□] 10 приймати перорально, 1 раз на добу, не пізніше ніж за 15 хв до їди. Доза, що рекомендується, становить 10 мг, але може бути підвищена до 20 мг. Дозування встановлюється поступово, оскільки максимальна антигіпертензивна дія може проявитися через 2 тижні після початку лікування. Згідно з дослідженням залежності доза-ефект малоімовірно, що при підвищенні дози вище 20 мг на добу ефективність лікарського засобу збільшиться, в той самий час ризик зростання побічних ефектів збільшується.

Діти. Застосування леркандипіну дітям не рекомендується, оскільки відсутній клінічний досвід.

Передозування.

Після появи препарату на ринку повідомлялося про три випадки передозування (150 мг, 280 мг та 800 мг леркандипіну відповідно, спричинені спробою самогубства).

Рівень дози	Ознаки/симптоми	Лікування	Результат
150 мг + невідома кількість алкоголю	Сонливість	Промивання шлунка, активоване вугілля	Одужання
280 мг + 5,6 мг моксонідин	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 інших дигідропіридинів, 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 для лікування брадикардії.

Враховуючи пролонговану фармакологічну дію лерканідипіну, пацієнтам із передозуванням необхідно перебувати під наглядом лікаря протягом мінімум 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. Небажані реакції, що були зареєстровані під час клінічних досліджень, наведені у наступній таблиці.

Порушення імунної системи	Дуже рідко (< 1/10000)	Гіперчутливість.
Психічні розлади	Рідко (> 1/10000 < 1/1000)	Сонливість.
Порушення нервової системи	Іноді (> 1/1000 < 1/100)	Головний біль, запаморочення.
Порушення серцевої системи	Рідко (> 1/10000 < 1/1000) Іноді (> 1/1000 < 1/100)	Стенокардія. Тахікардія, посилене серцебиття.
Судинні порушення	Іноді (> 1/1000 < 1/100) Дуже рідко (< 1/10000)	Приливи. Непритомність.
Порушення травного тракту	Рідко (> 1/10000 < 1/1000)	Нудота, біль в епігастрії, діарея, диспепсія, блювання.
Порушення шкіри та її придатків	Рідко (> 1/10000 < 1/1000)	Висипання.
Порушення сполучної тканини, м'язової та кісткової систем	Рідко (> 1/10000 < 1/1000)	Міалгія.
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів	Рідко (> 1/10000 < 1/1000)	Поліурія.
Загальні порушення і порушення у місці застосування	Рідко (> 1/10000 < 1/1000) Іноді (> 1/1000 < 1/100)	Астенія, втомлюваність. Периферичні набряки.

Після появи препарату на ринку у поодиноких випадках (< 1/10000) спостерігалися такі небажані ефекти: гіпертрофія ясен, оборотне збільшення кількості трансаміназ печінки в сироватці крові, гіпотензія, збільшення частоти сечовипускання, біль у грудях. Деякі дигідропіридини можуть у поодиноких випадках призводити до болю у 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.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці!

Умови зберігання. Спеціальні умови зберігання не вимагаються. Препарат зберігати в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці!

Упаковка. По 7, або по 14, або по 15 таблеток у блістері; 1 блістер по 7 таблеток, або 1 чи 2 блістери по 14 таблеток, або 4 чи 6 блістерів по 15 таблеток у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Заявник.

Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А., Люксембург
Menarini International Operations Luxembourg S.A., Luxembourg

Місцезнаходження.

1, Авеню де ла Гар, Л-1611 Люксембург.
1 Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg.

Виробники.

Виробництво «in bulk»:
БЕРЛІН-ХЕМІ АГ/
BERLIN-CHEMIE AG.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Темпельхофер Вег 83, 12347 Берлін, Німеччина/
Tempelhofer Weg 83, 12347 Berlin, Germany.

Виробники.

Пакування, контроль та випуск серій:
БЕРЛІН-ХЕМІ АГ/
BERLIN-CHEMIE AG.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина/
Glienicker Weg 125, 12489 Berlin, Germany