

Состав

действующее вещество: 1 таблетка содержит 10 мг лерканидипина гидрохлорида (эквивалентно 9,4 мг лерканидипина)

вспомогательные вещества: лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмала (тип А), повидон К30, магния стеарат

оболочка для таблетки с дозировкой 10 мг опадри OY-SR-6497 (гипромеллоза, тальк, титана диоксид (Е 171), макрогол 6000, железа оксид желтый (Е172)).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

таблетки, содержащие 10 мг лерканидипина гидрохлорида, - таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с насечкой с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа

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

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 общий сосудистый периферическое сопротивление. Несмотря на короткий период полувыведения крови, лерканидипин оказывает пролонгированное гипотензивное действие за счет 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-дигидропиридина, 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) и в активно контролируемых и в неконтролируемых длительных клинических исследованиях с общим количеством 3676 пациентов с гипертензией.

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

Дополнительно к клиническим исследованиям, проведенных 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.)

Продemonстрировало нормализацию артериального давления у 40% из 25 пациентов, принимавших Занидип® в дозе 20 мг 1 раз в сутки, и у 56% из 25 пациентов, принимавших Занидип® в дозе 10 мг 2 раза в сутки. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с изолированной систолической гипертензией Занидип® эффективно снижал систолическое артериальное давление из среднего начального значения $172,6 \pm 5,6$ мм рт. ст. к $140,2 \pm 8,7$ мм рт. ст.

Клинические исследования в детской популяции не проводились.

Фармакокинетика

Абсорбция

Занидип® полностью всасывается после приема внутрь в дозе 10-20 мг, максимальная концентрация в плазме крови $3,30 \text{ нг/мл} \pm 2,09 \text{ с.в.}$ и $7,66 \text{ нг/мл} \pm 5,90 \text{ с.в.}$ соответственно приблизительно через 1,5-3 часа.

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

Вследствие высокого метаболизма при первичном прохождении через печень биодоступность лерканидипина, принятого пациентом внутрь после еды, составляет примерно 10%, хотя она уменьшалась до $\frac{1}{3}$ этого значения, если препарат применяли здоровые добровольцы натошак. Если препарат принимать не позднее чем через 2 часа 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 являются быстрым и обширным. Степень связывания лерканидипина с белками плазмы превышает 98%. Поскольку уровень белка в плазме крови уменьшен у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек и печени, свободная фракция препарата может увеличиваться.

Метаболизм

Занидип® экстенсивно метаболизируется изоферментом CYP3A4, неизмененный препарат в моче или кале не обнаруживается. Он превращается преимущественно в неактивные метаболиты, около 50% принятой дозы выводится с мочой.

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

Вывод

Выведение проходит в основном путем биотрансформации. Средний терминальный период полувыведения составляет 8-10 часов, а терапевтическое действие продолжается 24 часа вследствие высокой степени связывания лерканидипина с липидами клеточных мембран. При повторном применении кумуляции не наблюдалось.

Линейность/нелинейность

При пероральном применении лерканидипина его концентрация в плазме крови не является прямо пропорциональной дозы (нелинейная кинетика). После приема 10 мг, 20 мг и 40 мг максимальная концентрация в плазме крови, наблюдаемые имели соотношение 1:3:8, а площади под кривыми зависимости концентрации в плазме крови от времени имели соотношение 1:4:18, что указывает на постепенное насыщения 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 такую, что наблюдается в общей группе пациентов. У больных с тяжелой степенью дисфункции почек или в диализозалежных больных концентрации лекарственного средства были более высокими (примерно 70%). У больных со средним или тяжелой степенью нарушения функции печени системная биодоступность лерканидипина, вероятно, увеличивается, поскольку он метаболизируется в печени.

Показания

Эссенциальная гипертензия легкой или умеренной степени тяжести.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к лерканидипину или к любому компоненту 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 мощными ингибиторами CYP3A4, циклоспорином, грейпфрутом или грейпфрутовым соком.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Противопоказано одновременное применение

Ингибиторы CYP3A4

Лерканидипин метаболизируется под действием фермента CYP3A4, поэтому ингибиторы и индукторы этого фермента, которые принимают одновременно с лерканидипином, могут влиять на метаболизм и вывод лерканидипина.

Исследование взаимодействия лерканидипина с мощным ингибитором CYP3A4 кетоконазолом продемонстрировали значительное повышение уровня лерканидипина в плазме крови (15-кратное повышение показателя AUC и 8-кратное повышение максимальной концентрации еутомера S-лерканидипина).

Следует избегать одновременного применения лерканидипина с ингибиторами CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, 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 часа после приема лерканидипина не меняло уровень лерканидипина в плазме крови, при этом показатель AUC циклоспорина увеличивался на 27%. Однако одновременное применение лерканидипина и циклоспорина приводит к 3-кратному увеличению уровня лерканидипина в плазме крови и увеличение 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 с индукторами CYP3A4, такими как противосудорожные средства (фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин) и рифампицин-за возможного снижения антигипертензивного действия лерканидипина. В этих случаях рекомендуется частый контроль уровня АД.

Алкоголь

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

Взаимодействия, которые нуждаются в 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.

Мидазолам

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

Метопролол

Одновременное применение лерканидипина с метопрололом - β -блокатор, который выводится преимущественно через печень - не меняет биодоступность метопролола, но приводит к уменьшению биодоступности лерканидипина на 50%. Этот эффект возможен вследствие уменьшения печеночного кровотока, что обуславливается β -блокаторами, поэтому может возникать при применении с другими препаратами этой группы. Итак, лерканидипин можно применять с β -адреноблокаторами, но при этом может потребоваться корректировка дозы.

Дигоксин

При одновременном применении 20 мг лерканидипина пациентам, которые постоянно принимают β -метилдигоксин, не было обнаружено доказательств фармакокинетического взаимодействия. Однако наблюдалось повышение максимальной концентрации дигоксина в среднем на 33%, тогда как показатель AUC и почечный клиренс значительно не изменялись. Состояние пациентов, которым одновременно назначен дигоксин, следует тщательно контролировать относительно признаков интоксикации дигоксином.

Одновременное применение с другими лекарственными средствами

Флуоксетин

Изучение взаимодействия при одновременном применении с флуоксетином (ингибитором CYP2D6 и CYP3A4) у добровольцев возрастом 65 ± 7 лет (средний $\pm$

с.в.) не выявило клинически значимого изменения фармакокинетики лерканидипина.

Циметидин

Одновременный прием циметидина в дозе 800 мг в сутки 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 40 мг симвастатина, показатель AUC лерканидипина существенно не менялся, 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 лерканидипин принимать утром, а симвастатин - вечером, как указано для этого препарата.

Диуретики и ингибиторы АПФ

Лерканидипин можно применять одновременно с диуретиками и ингибиторами АПФ.

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, которые влияют на артериальное давление, таких как α -блокаторы для симптоматического лечения заболеваний мочевого пузыря, трициклические антидепрессанты, нейролептики.

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

Особенности применения

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, 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 Занидип® является препаратом длительного действия, однако таким больным препарат следует применять с осторожностью. Некоторые дигидропиридина редко могут приводить к прекордиального 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 помутнение перитонеального экссудата у пациентов перитонеального диализа. Помутнение обусловлено повышенной концентрацией триглицеридов в экссудате брюшины. Хотя механизм неизвестен, этот эффект имеет тенденцию исчезать вскоре после отмены лерканидипина. Эта взаимосвязь следует учитывать 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 этот препарат.

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

Влияние лерканидипина на способность управлять транспортным средством или другими механизмами незначительный. Однако необходимо принять во внимание возможность головокружения, слабости, повышенной утомляемости, редко - сонливость.

Применение в период беременности или кормления грудью

Клинический опыт применения лерканидипина в период беременности отсутствует. Опыты на животных не выявили 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 лерканидипин или его метаболиты в грудное молоко. Поэтому риск для ребенка не может быть исключен. Не следует применять лерканидипин во время кормления грудью.

Фертильность

Клинические данные о влиянии лерканидипина на фертильность отсутствуют. Имеющиеся данные о обратные биохимические изменения 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 этому следует рассмотреть применение блокаторов кальциевых каналов как возможную причину.

Способ применения и дозы

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

Подбор дозы должен быть постепенным, поскольку максимальная антигипертензивное действие развивается в течение 2 недель лечения.

Пациентам, давление которых будет адекватно контролируется при монотерапии антигипертензивными препаратами, может быть предложено добавить Занидип® в схемы лечения с β -адреноблокаторами (атенолол), диуретики (гидрохлортиазид) или ингибиторами АПФ (каптоприл или эналаприл).

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

Пациенты пожилого возраста

Согласно данным фармакокинетических и клинических исследований Занидип® можно применять больным пожилого возраста без специальной коррекции дозы, но начинать лечение *пациентов пожилого возраста необходимо под наблюдением.*

Пациенты с почечной или печеночной недостаточностью

Больным с почечной или печеночной недостаточностью легкой и средней степени лечения Занидип® следует начинать под наблюдением. 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, что требует коррекции дозы.

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

Дети

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

Передозировка

В течение периода 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 потеряна, что может привести брадикардии и отрицательный инотропный эффект. Наиболее распространенные побочные реакции, связанные с передозировкой, - это гипотензия, головокружение, головная боль и тахикардия.

Лечение. При тяжелой артериальной гипотензии необходимо принять меры активной кардиоваскулярной поддержки, включая частый мониторинг сердечной и дыхательной функций, предоставления пациенту горизонтальное положение с приподнятыми нижними конечностями, контроль жидкости, циркулирующей и мочеиспускания. Учитывая удлиненное фармакологическое действие лерканидипина в случае передозировки необходимо наблюдение за

состоянием сердечно-сосудистой системы таких пациентов в течение не менее 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 реакции

Согласно данным клинических исследований и послерегистрационного применения побочные реакции, которые встречались чаще всего, - это периферические отеки, головная боль, приливы, тахикардия и усиленное сердцебиение.

В нижеследующей таблице указано побочные реакции, о которых сообщалось в ходе клинических исследований и послерегистрационного применения препарата в странах мира и для которых был обоснован причинно-следственная связь с применением препарата. Побочные реакции приведены согласно классификации 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 ($< 1/10000$), неизвестно (не может быть определено по имеющейся информации). В каждой группе в соответствии с частотой возникновения реакции указано в порядке уменьшения их серьезности.

MedDRA классификация систем и органов	Часто	Нечасто	Редко	Неизвестно
Со стороны иммунной системы			повышенная чувствительность	
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 ясен ¹ , помутнения перитонеального экссудату ¹
Со стороны печени и желчевыводящих путей				повышение уровня трансаминаз сыворотки крови ¹
Со стороны кожи и ее придатков		сыпь, зуд	высыпания	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	
--	----------------------	----------------------------------	--------------	--

1 - Побочные реакции со спонтанных сообщений во время послерегистрационного применения 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 долговременные клинические испытания. Применение некоторых дигидропиридинов может иногда приводить к прекордиального боли или стенокардии, в исключительных случаях у пациентов со стенокардией может увеличиться частота, продолжительность или тяжесть приступов, могут отмечаться отдельные случаи инфаркта миокарда.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

Таблетки по 10 мг, 28 таблеток в блистерах в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Рекордати Индастриа Химика е Фармасевтика С.п.А.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Виа М. Чивитали 1, 20148 Милан, Италия.

Источник инструкции

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