МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 004444 - 010917
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

ЛЕРКАНИДИПИН-СЗ
наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Лерканидипин-СЗ

Международное непатентованное или группировочное наименование: лерканидипин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:
1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:
дозировка 10 мг
действующее вещество: лерканидипина гидрохлорид – 10 мг
вспомогательные вещества (ядро): лактозы моногидрат (сахар молочный) – 31,5 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 38,5 мг; натрия гликолят крахмала – 15,5 мг; гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 3,5 мг; магния стеарат – 1,0 мг;
вспомогательные вещества (оболочка):
Опадрай II (спирт поливиниловый, частично гидролизованный – 1,2 мг; титана диоксид Е 171 – 0,67998 мг; тальк – 0,444 мг; макрогол (полиэтиленгликоль) 3350 – 0,606 мг; краситель железа оксид желтый Е 172 – 0,06825 мг; краситель железа оксид красный Е 172 – 0,00096 мг; краситель железа оксид черный Е 172 – 0,00081 мг).

дозировка 20 мг
действующее вещество: лерканидипина гидрохлорид – 20 мг
вспомогательные вещества (ядро): лактозы моногидрат (сахар молочный) – 63,0 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 77,0 мг; натрия гликолят крахмала – 31,0 мг; гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 7,0 мг; магния стеарат – 2,0 мг;
вспомогательные вещества (оболочка):
Опадрай II (спирт поливиниловый, частично гидролизованный – 2,4 мг; титана диоксид Е 171 – 1,3416 мг; тальк – 0,888 мг макрогол

(полиэтиленгликоль) 3350 – 1,212 мг; краситель железа оксид желтый Е 172 – 0,0858 мг; краситель железа оксид красный Е 172 – 0,0726 мг).

Описание
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от бежево-желтого до бежевого цвета, круглые, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро таблетки светло-желтого цвета (дозировка 10 мг).
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розовато-оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро таблетки светло-желтого цвета (дозировка 20 мг).

Фармакотерапевтическая группа
Блокатор «медленных» кальциевых каналов

Код АТХ: C08CA13

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Блокатор «медленных» кальциевых каналов. Лерканидипин является рацемической смесью право- (R) и левовращающихся (S) стереоизомеров, производное 1,4-дигидропиридина, способен избирательно блокировать ток ионов кальция внутрь клеток сосудистой стенки, сердечные клетки и клетки гладкой мускулатуры. Механизм гипотензивного действия обусловлен прямым релаксирующим действием на гладкомышечные клетки сосудов. Обладает пролонгированным антигипертензивным действием. Терапевтический эффект достигается через 5-7 часов после приема внутрь и длительность его сохраняется в течение суток (24 часов). Благодаря высокой селективности к гладкомышечным клеткам сосудов отрицательное инотропное действие отсутствует.
Лерканидипин является метаболически нейтральным препаратом и не оказывает существенного воздействия на содержание липопротеинов и аполипопротеинов в сыворотке крови, а также не изменяет липидный профиль у пациентов с артериальной гипертензией.

Фармакокинетика
Всасывание
Лерканидипин полностью всасывается после приема внутрь. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается через 1,5-3 часа и составляет 3,3±2,09 нг/мл и 7,66±5,90 нг/мл после приема 10 мг и 20 мг лерканидипина соответственно.
(+) R- и (-) S-энантиомеры лерканидипина демонстрируют сходный фармакокинетический профиль: имеют одинаковое время достижения максимальной концентрации, одинаковый $T_{1/2}$. C_{max} в плазме крови и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) (-) S-энантиомера

лерканидипина, в среднем, в 1,2 раза выше, чем (+) R-энантиомера. Взаимопревращения энантиомеров в опытах in vivo не наблюдали.
При «первичном прохождении» через печень абсолютная биодоступность лерканидипина при приеме внутрь после приема пищи составляет около 10%. При приеме внутрь натощак биодоступность составляет 1/3 от показателя биодоступности после приема пищи. При приеме лерканидипина внутрь не позднее 2 часов после приема пищи с высоким содержанием жиров его биодоступность увеличивается в 4 раза, поэтому лерканидипин не следуег принимать после приема пищи. Фармакокинетика лерканидипина в диапазоне терапевтических доз носит нелинейный характер. При приеме лерканидипина в дозах 10 мг, 20 мг и 40 мг C_{max} в плазме крови определялась в соотношении 1:3:8 соответственно, и AUC – в соотношении 1:4:18, что предполагает прогрессирующую сатурацию при «первичном прохождении» через печень. Таким образом, биодоступность увеличивается с увеличением принятой дозы.

Распределение

Распределение лерканидипина из плазмы крови в ткани и органы происходит быстро. Степень связывания с белками плазмы крови превышает 98 %. У пациентов с нарушениями функции почек и печени тяжелой степени из-за снижения концентрации белков в плазме крови свободная фракция лерканидипина может увеличиваться.

Метаболизм

Лерканидипин метаболизируется с участием изофермента CYP3A4 с образованием неактивных метаболитов.

Выведение

Выведение лерканидипина происходит преимущественно путем биотрансформации. Около 50 % принятой дозы выводится почками, около 50 % – через кишечник. Среднее значение $T_{1/2}$ составляет 8-10 часов. Кумуляции лерканидипина при повторном приеме внутрь не наблюдается.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Фармакокинетика лерканидипина у пациентов пожилого возраста, пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) более 30 мл/мин) и пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени сходна с фармакокинетикой у здоровых добровольцев.
У пациентов с почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин) и у пациентов, находящихся на гемодиализе, концентрация лерканидипина в плазме крови повышается примерно на 70 %.
У пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени системная биодоступность лерканидипина, вероятно, увеличивается, так как лерканидипин метаболизируется главным образом в печени.

Показания к применению

Артериальная гипертензия 1-2 степени.

Противопоказания

- гиперчувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или любому компоненту препарата;
- нелеченная сердечная недостаточность;
- нестабильная стенокардия;
- обструкция выносящего тракта левого желудочка;
- период в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин);
- беременность и период грудного вскармливания;
- применение у женщин детородного возраста, не пользующихся надежной контрацепцией;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- одновременный прием с ингибиторами изофермента CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, эритромицин, ритонавир, тролеандомицин) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременный прием с циклоспорином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами »);
- одновременный прием с соком грейпфрута (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами »).

С осторожностью

- почечная недостаточность (клиренс креатинина более 30 мл/мин);
- нарушения функции печени легкой и средней степени тяжести;
- пожилой возраст;
- синдром слабости синусового узла (без кардиостимулятора);
- дисфункция левого желудочка сердца и ишемическая болезнь сердца;
- хроническая сердечная недостаточность;
- одновременное применение с субстратами изофермента CYP3A4 (терфенадин, асметол, антиаритмические препараты III класса, например, амиодарон, хинидин) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременное применение с индукторами изофермента CYP3A4, например, противосудорожными средствами (фенитоин, карбамазепин) и рифампицином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременное применение с бета-адреноблокаторами, дигоксином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

В исследованиях на животных лерканидипин не оказывал тератогенного действия, однако тератогенные эффекты отмечались при применении других

производных дигидропиридина. Поэтому применение препарата Лерканидипин-СЗ при беременности и у женщин детородного возраста, не пользующихся надежной контрацепцией, противопоказано.

Период грудного вскармливания

Вследствие высокой липофильности лерканидипина можно предполагать его проникновение в грудное молоко, поэтому применение препарата Лерканидипин-СЗ в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Внутрь. Препарат Лерканидипин-СЗ назначают по 10 мг 1 раз в день утром, не менее чем за 15 минут до еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды.

Доза может быть увеличена до 20 мг (в случае, если при приеме 10 мг не достигается ожидаемый эффект). Терапевтическая доза подбирается постепенно, увеличение дозы до 20 мг осуществляется через 2 недели после начала приема препарата.

Маловероятно, что эффективность препарата будет возрастать с увеличением дозы более 20 мг в сутки, в то же время повышается риск возникновения побочных эффектов.

Применение у пожилых пациентов

Коррекции дозы не требуется, однако, при приеме препарата необходим постоянный контроль состояния пациентов.

Применение у пациентов с нарушениями функции почек или печени

При наличии почечной или печеночной недостаточности легкой или средней тяжести, как правило, коррекции дозы не требуется, начальная доза – 10 мг, увеличение дозы до 20 мг в сутки следует проводить с осторожностью. В случае, если антигипертензивный эффект будет слишком сильно выражен, следует снизить дозу.

Побочное действие

Ниже приведен перечень нежелательных реакций, распределенных по системам органов и частоте возникновения (классификация Всемирной организации здравоохранения):

часто - от более 1/100 до менее 1/10,

нечасто - от более 1/1000 до менее 1/100,

редко - от более 1/10000 до менее 1/1000,

очень редко - менее 1/10000, включая отдельные сообщения.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: головная боль, головокружение;

Редко: сонливость.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Нечасто: ощущение сердцебиения, тахикардия, «приливы» крови к коже лица;

Редко: стенокардия;

Очень редко: обморок, выраженное снижение артериального давления, боль в груди, инфаркт миокарда, у пациентов со стенокардией возможно увеличение частоты, продолжительности и тяжести приступов.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Редко: тошнота, рвота, диарея, боли в животе, диспепсия;

Очень редко: повышение активности «печеночных» ферментов (обратимое).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Редко: кожная сыпь.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Редко: миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко: поллакиурия (увеличение частоты мочеиспускания).

Нарушения общего характера

Нечасто: периферические отеки;

Редко: астения, повышенная утомляемость;

Очень редко: гиперплазия десен.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Очень редко: реакции повышенной чувствительности.

Передозировка

Симптомы

Предположительно, в случае передозировки лерканидипина будут наблюдаться симптомы, сходные с таковыми при передозировке других производных дигидропиридина (периферическая вазодилатация с выраженным снижением АД и рефлекторной тахикардией), тошнота.

Лечение

Симптоматическое. В случае выраженного снижения АД, потери сознания показана сердечно-сосудистая терапия, при брадикардии - внутривенное введение атропина. Информация об эффективности гемодиализа отсутствует. Учитывая высокую степень связи с белками плазмы крови, диализ может быть неэффективным.

Имеются данные о трех случаях передозировки при приеме лерканидипина в дозах 150 мг, 280 мг и 800 мг. Во всех случаях передозировки пациенты остались живы.

В случае одновременного приема 150 мг лерканидипина с этанолом (неустановленное количество) наблюдалась сонливость. Лечение: промывание желудка, прием внутрь активированного угля.

В случае одновременного приема 280 мг лерканидипина с 5,6 мг моксонидина наблюдались следующие симптомы: кардиогенный шок, выраженная ишемия миокарда, почечная недостаточность легкой степени. Лечение: сердечные гликозиды, диуретики (фуросемид), высокие дозы катехоламинов, плазмозаменители.

В случае приема 800 мг лерканидипина наблюдались: тошнота, выраженное снижение АД. Лечение: прием внутрь активированного угля и слабительных средств, внутривенно – допамин.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Препарат нельзя применять одновременно с ингибиторами CYP3A4 (изофермент цитохрома P450 печени), такими как *кетоконазол, итраконазол, эритромицин* (увеличивают концентрацию лерканидипина в крови и приводят к потенцированию антигипертензивного эффекта). Противопоказан одновременный прием лерканидипина с *циклоспорином* так как это приводит к повышению содержания обоих веществ в плазме крови.

Лерканидипин нельзя принимать вместе с грейпфрутовым соком, поскольку это приводит к угнетению метаболизма лерканидипина и потенцированию антигипертензивного эффекта.

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном приеме с такими препаратами, как *терфенадин, астемизол*, *хинидин* и антиаритмических препаратов III класса (например, *амиодарон*).

Одновременный прием с противосудорожными препаратами (например, *фенитоин, карбамазепин*) и *рифампицином* может привести к снижению концентрации лерканидипина в плазме крови и, в связи с этим, к снижению антигипертензивного эффекта лерканидипина.

У пациентов, постоянно принимающих *дигоксин,* при одновременном применении лерканидипина в дозе 20 мг не было отмечено фармакокинетического взаимодействия. Однако у здоровых добровольцев, которые принимали дигоксин, отмечалось увеличение значения C_{max} дигоксина в плазме крови, в среднем, на 33 % после приема внутрь натощак 20 мг лерканидипина, при этом AUC и почечный клиренс дигоксина изменялись незначительно. Необходимо контролировать наличие признаков интоксикации дигоксином у пациентов, принимающих одновременно дигоксин и лерканидипин.

При одновременном применении лерканидипина в дозе 20 мг с *мидазоламом* биодоступность лерканидипина у пациентов пожилого возраста может увеличиваться приблизительно на 40 %.

Метопролол уменьшает биодоступность лерканидипина на 50 %, биодоступность метопролола при этом остается без изменений. Этот эффект может возникать вследствие уменьшения печеночного кровотока, который вызывается бета-адреноблокаторами, поэтому может проявляться также при применении с другими препаратами этой группы.

Циметидин в дозе 800 мг в день не приводит к значительным изменениям концентрации лерканидипина в плазме крови, однако, требуется особая осторожность, так как при более высоких дозах циметидина биодоступность лерканидипина, а следовательно и его антигипертензивный эффект, может возрастать.

При одновременном применении лерканидипина (20 мг) и *симвастатина* (40 мг) значение AUC для симвастатина увеличивалось на 56 %, а для его

активного метаболита бета-гидроксикислоты – на 28 %. При приеме препаратов в разное время суток (лерканидипин – утром, симвастатин – вечером) можно избежать нежелательного взаимодействия.
При одновременном применении с *флуоксетином* (ингибитором изоферментов CYP2D6 и CYP3A4) у пациентов пожилого возраста клинически значимых изменений фармакокинетики лерканидипина не выявлено.
Прием лерканидипина одновременно с *варфарином* не оказывает влияния на фармакокинетику последнего.
Лерканидипин может одновременно применяться с бета-адреноблокаторами, диуретиками, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ).
Этанол может усилить антигипертензивное действие лерканидипина.

Особые указания
Следует соблюдать осторожность при назначении пациентам с нарушением функции почек, ишемической болезнью сердца (существует риск учащения приступов стенокардии), в отношении хронической сердечной недостаточности: необходимо компенсировать перед началом применения препарата.
С особой осторожностью следует применять препарат у пациентов с синдромом слабости синусового узла (без кардиостимулятора).
Несмотря на то, что контролируемые исследования гемодинамики не выявили нарушений со стороны функции левого желудочка, лечение блокаторами кальциевых каналов пациентов с признаками дисфункции левого желудочка должно осуществляться с особой осторожностью. Существует также мнение о том, что пациенты с ишемической болезнью сердца, получающие короткодействующие дигидропиридины, представляют собой группу высокого риска по заболеваниям сердечно-сосудистой системы.
Особую осторожность следует соблюдать на начальных стадиях лечения пациентов с легкой и средней степенью выраженности недостаточности функции печени.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами
В период лечения следует соблюдать осторожность при выполнении работ, требующих повышенного внимания, при управлении транспортными средствами, особенно в начале лечения и при повышении дозы препарата (риск развития сонливости, головной боли и головокружения).

Форма выпуска
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 20 мг.
По 10 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку.
По 30 таблеток в банку полимерную или во флакон полимерный.

Каждую банку или флакон, 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или 1, 2 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток, вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку

Условия хранения
В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
3 года.
Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска
Отпускают по рецепту.

Производитель:
ЗАО «Северная звезда», Россия
Юридический адрес предприятия-производителя:
111141, г. Москва, Зеленый проспект, д. 5/12, стр. 1
Адрес производителя:
188663, Россия, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, Кузьмоловское городское поселение, г.п. Кузьмоловский, здание цеха № 188; здание цеха № 188, корп. 2, корп. 3
тел/факс: (812) 309-21-77.

Наименование и адрес организации, уполномоченной на принятие претензий от потребителя
ЗАО «Северная звезда», Россия
188663, Россия, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, Кузьмоловское городское поселение, г.п. Кузьмоловский, здание цеха № 188; здание цеха № 188, корп. 2, корп. 3
тел/факс: (812) 309-21-77.

Генеральный директор
ЗАО «Северная звезда» Е.В. Чуглина