

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЛП - 003880 - 051016

Лерканорм

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Лерканорм

Международное непатентованное наименование (МНН): лерканидипин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Дозировка 10 мг

активное вещество: лерканидипина гидрохлорид – 10,0 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 37,0 мг; лактозы моногидрат – 35,0 мг; карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмал гликолят, тип А) – 10,0 мг; повидон К-30 – 4,5 мг; полоксамер – 2,5 мг; магния стеарат – 1,0 мг;

пленочная оболочка: [гипромеллоза – 1,5000 мг; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 0,5820 мг; тальк – 0,5778 мг; титана диоксид – 0,3261 мг; железа оксид желтый (железа оксид) – 0,0141 мг] или [сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу (50 %), гипролозу (гидроксипропилцеллюлозу) (19,4 %), тальк (19,26 %), титана диоксид (10,87 %) и железа оксид желтый (железа оксид) (0,47 %)] – 3,0 мг.

Дозировка 20 мг

активное вещество: лерканидипина гидрохлорид – 20,0 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 74,0 мг; лактозы моногидрат – 70,0 мг; карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмал гликолят, тип А) – 20,0 мг; повидон К-30 – 9,0 мг; полоксамер – 5,0 мг; магния стеарат – 2,0 мг;

пленочная оболочка: [гипромеллоза – 3,0000 мг; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 1,1640 мг; тальк – 1,1556 мг; титана диоксид – 0,6522 мг; железа оксид желтый (железа оксид) – 0,0282 мг] или [сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу (50 %), гипролозу (гидроксипропилцеллюлозу) (19,4 %), тальк (19,26 %), титана диоксид (10,87 %) и железа оксид желтый (железа оксид) (0,47 %)] – 6,0 мг.

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе ядро светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Блокатор «медленных» кальциевых каналов

Код АТХ

C08CA13

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Лерканидипин является селективным блокатором «медленных» кальциевых каналов, производным 1,4-дигидропиридина, ингибирует трансмембранный ток ионов кальция в клетки гладкой мускулатуры сосудов. Механизм антигипертензивного действия лерканидипина обусловлен прямым релаксирующим действием на гладкомышечные клетки сосудов, в результате чего снижается общее периферическое сопротивление сосудов. Несмотря на относительно короткий период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови, лерканидипин оказывает длительное антигипертензивное действие вследствие высокого коэффициента мембранного распределения. Терапевтический эффект достигается через 5-7 часов после приема препарата внутрь, и длительность его сохраняется в течение суток (24 часов). Благодаря высокой селективности к гладкомышечным клеткам сосудов, лерканидипин не оказывает отрицательного инотропного эффекта.

Выраженное снижение артериального давления (АД) с рефлекторной тахикардией возникает редко благодаря постепенному развитию вазодилатации при приеме лерканидипина.

Лерканидипин представляет собой рацемическую смесь (+) R- и (-) S-энантиомеров. Антигипертензивное действие лерканидипина, как и других ассиметричных производных 1,4-дигидропиридина, в основном, определяется S-энантиомером.

Фармакокинетика

Всасывание

Лерканидипин полностью всасывается после приема внутрь. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается через 1,5-3 часа и составляет $3,3 \pm 2,09$ нг/мл и $7,66 \pm 5,90$ 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 следует 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 (кетоназол, 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 (КК более 30 мл/мин);
- печеночная недостаточность легкой и средней степени;
- пожилой возраст;
- синдром слабости синусового узла (без кардиостимулятора);
- ишемическая болезнь сердца;
- дисфункция левого желудочка 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 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 Лерканорм 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 Лерканорм в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Препарат Лерканорм принимают по 10 мг 1 раз в сутки утром, не менее чем за 15 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды.

В зависимости от терапевтического эффекта и индивидуальной переносимости препарата пациентом, доза может быть увеличена до 20 мг. Терапевтическая доза подбирается постепенно, так как максимальное антигипертензивное действие развивается приблизительно 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 пациентов пожилого возраста

При применении препарата Лерканорм у пациентов пожилого возраста коррекции дозы не требуется, однако, при приеме препарата следует соблюдать осторожность, особенно на начальном этапе лечения.

Применение у пациентов с нарушениями функции почек или печени

При применении препарата Лерканорм у пациентов с почечной недостаточностью (КК более 30 мл/мин) или печеночной недостаточностью легкой или средней степени следует соблюдать осторожность. Начальная доза составляет 10 мг в сутки. Увеличение дозы до 20 мг в сутки следует проводить с осторожностью. В случае если антигипертензивный эффект будет слишком сильно выражен, следует снизить дозу.

При почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин) и печеночной недостаточности тяжелой степени применение препарата Лерканорм противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Побочное действие

Классификация частоты развития побочных эффектов согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

очень часто $\geq 1/10$;

часто от $\geq 1/100$ до $< 1/10$;

нечасто от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$;

редко от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$;

очень редко $< 1/10000$, включая отдельные сообщения;

частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным.

Со стороны центральной нервной системы:

нечасто – головная боль, головокружение;

редко – сонливость.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

нечасто – ощущение сердцебиения, тахикардия, «приливы» крови к коже лица;

редко – стенокардия, боль за грудиной;

очень редко – обморок, выраженное снижение АД, инфаркт миокарда, у пациентов со стенокардией возможно увеличение частоты, продолжительности и тяжести приступов.

Со стороны пищеварительной системы:

редко – тошнота, диспепсия, диарея, боль в животе, рвота.

Со стороны кожных покровов:

редко – кожная сыпь.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

редко – миалгия.

Со стороны мочевыделительной системы:

редко – полиурия;

очень редко – поллакиурия (увеличение частоты мочеиспускания).

Аллергические реакции:

очень редко – реакции гиперчувствительности.

Лабораторные показатели:

очень редко – обратимое повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Прочие:

нечасто – периферические отеки;

редко – астения, повышенная утомляемость;

очень редко – гиперплазия десен.

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

Лерканидипин можно одновременно применять с бета-адреноблокаторами, диуретиками, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента.

При одновременном применении с метопрололом биодоступность лерканидипина уменьшается на 50 %. Этот эффект может проявляться и при одновременном применении с другими бета-адреноблокаторами, поэтому может потребоваться коррекция дозы лерканидипина для достижения терапевтического эффекта в данной комбинации.

Лерканидипин метаболизируется при участии изофермента CYP3A4, поэтому ингибиторы и индукторы изофермента CYP3A4 при одновременном применении могут влиять на метаболизм и выведение лерканидипина. Противопоказано одновременное применение лерканидипина с ингибиторами изофермента CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, ритонавир, эритромицин, тролеандомицин) (см. раздел «Противопоказания»).

Противопоказано одновременное применение циклоспорина и лерканидипина, так как наблюдается увеличение концентрации обоих веществ в плазме крови (см. раздел «Противопоказания»).

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении лерканидипина с другими субстратами изофермента CYP3A4 (терфенадин, асметол, антиаритмические препараты III класса, например, амиодарон, хинидин).

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

Лерканидипин следует применять с осторожностью одновременно с индукторами изофермента CYP3A4, например, противосудорожными средствами (фенитоин, карбамазепин) и рифампицином, поскольку возможно снижение антигипертензивного действия лерканидипина. Необходим регулярный контроль АД.

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 натошак 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.

Одновременное применение лерканидипина с циметидином (до 800 мг) не вызывает значительных изменений концентрации лерканидипина в плазме крови. При применении высоких доз циметидина может увеличиваться биодоступность лерканидипина и его антигипертензивное действие.

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 20 мг лерканидипина и варфарина у здоровых добровольцев изменений фармакокинетики варфарина не наблюдалось.

При одновременном применении с флуоксетином (ингибитором изоферментов CYP2D6 и CYP3A4) у пациентов пожилого возраста клинически значимых изменений фармакокинетики лерканидипина не выявлено.

Возможно усиление антигипертензивного действия при одновременном приеме грейпфрутового сока и лерканидипина (см. раздел «Противопоказания»).

Этанол может потенцировать антигипертензивное действие лерканидипина.

Особые указания

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов 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 печеночной недостаточностью легкой или средней степени вследствие возможного усиления антигипертензивного действия.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами и при выполнении работ, требующих концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, особенно в начале лечения и при повышении дозы препарата (риск развития сонливости, астении, головной боли и головокружения).

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 20 мг.

10, 15 или 30 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной или пленки поливинилхлоридной непрозрачной и фольги алюминиевой.

По 30, 60 или 90 таблеток в банке из полиэтилена высокой плотности.

3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, 2, 4 или 6 контурных ячейковых упаковок по 15 таблеток, 1, 2 или 3 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток или одна банка вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/организация, принимающая претензии

АО «ВЕРТЕКС», Россия

Юридический адрес:

196135, г. Санкт-Петербург, ул. Типанова, 8-100.

Адрес производства:

г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

Адрес для направления претензий потребителей:

199106, г. Санкт-Петербург, В. О., 24 линия, д. 27, лит. А.

Тел./факс: (812) 322-76-38

Представитель АО «ВЕРТЕКС»



С.А. Копатько