

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ЛЕРКАМЕН 20**  
**(LERKAMEN 20)**

**Склад:**

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

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), повідон К 30, магнію стеарат, гіпромелоза, тальк, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь 6000, заліза оксид (Е 172).

**Лікарська форма.**

Таблетки, вкриті оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.**

Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на судини. Код АТС С08С А13.

**Клінічні характеристики.****Показання.**

Есенціальна гіпертензія легкого або помірного ступеня тяжкості.

**Противоказання.**

Підвищена чутливість до діючої речовини, до інших дигідропіридинів або до будь-якого компонента препарату. Вагітність та період годування груддю. 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.

**Спосіб застосування та дози.**

*Дорослі.* Таблетки застосовують перорально, 1 раз на добу, не пізніше ніж за 15 хв до їди. Рекомендована доза становить 10 мг на добу (для чого застосовують препарат Леркамен 10), але вона може бути підвищена до 20 мг на добу, залежно від індивідуального сприйняття пацієнтом. Дозування встановлюється поступово, оскільки максимальна антигіпертензивна дія може проявитися через 2 тижні після початку лікування. Леркамен 20 можна приймати одночасно із інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), діуретичними засобами, β-адреноблокаторами. Малоймовірно, що ефективність препарату буде зростати зі збільшенням його дозування, але у той же час можливе збільшення небажаних ефектів.

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

*Застосування при порушенні функції нирок або печінки.* Слід бути особливо обережним, коли розпочинають лікування хворих із порушенням функції нирок або печінки слабкого та помірного ступеня тяжкості. Хоч 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. Леркамен 20 не рекомендується для застосування хворим із тяжким порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв).

**Побічні реакції.**

Приблизно у 1,8 % хворих, які застосовували лерканідипін спостерігалися побічні реакції. Небажані реакції, що були зареєстровані під час клінічних досліджень, наведені у наступній таблиці.

Клас за системою MedDRA	Симптоми	Частота
Порушення імунної системи	Гіперчутливість.	Дуже рідко (< 1/10000)
Психічні розлади	Сонливість.	Рідко ( 1/10000 < 1/1000)
Порушення нервової системи	Головний біль, запаморочення.	Іноді ( 1/1000 < 1/100)
Порушення серцевої системи	Стенокардія. Тахікардія, посилене серцебиття.	Рідко ( 1/10000 < 1/1000) Іноді ( 1/1000 < 1/100)
Судинні порушення	Гіперемія. Непритомність.	Іноді ( 1/1000 < 1/100) Дуже рідко (< 1/10000)
Порушення травного тракту	Нудота, біль в епігастрії, діарея, диспепсія, блювання.	Рідко ( 1/10000 < 1/1000)
Порушення шкіри та її придатків	Висипання.	Рідко ( 1/10000 < 1/1000)
Порушення сполучної тканини, м'язової та кісткової системи	Міалгія.	Рідко ( 1/10000 < 1/1000)
Порушення 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) спостерігались 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, вірогідно, негативно не впливає на рівень цукру та ліпідів у крові.

### **Передозування.**

Були повідомлення про три випадки передозування, спричинені спробою самогубства.

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

Також, 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 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.

#### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Застосування лерканідипіну у період вагітності або годування груддю протипоказано.

#### ***Діти.***

Застосування лерканідипіну дітям не рекомендується, оскільки відсутній клінічний досвід.

#### ***Особливості застосування.***

Треба бути особливо обережним при застосуванні Леркамену® 20 у хворих із синдромом слабкості синусового вузла, яким не імплантований кардіостимулятор. Хоча гемодинамічно контрольовані дослідження не виявили погіршення шлункової функції, при застосуванні препарату хворими 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.

*Застосування при дисфункції нирок та печінки.* Слід бути особливо обережним, коли розпочинають лікування хворих із дисфункцією 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 дисфункцією печінки, тому в таких випадках може бути потрібне коригування дози. Лерканідипін не рекомендується для застосування у хворих із тяжкою дисфункцією печінки або у хворих із тяжким порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв).

Хворим, які застосовують лерканідипін, слід уникати вживання алкоголю через те, що він може призвести до посилення дії вазодилатуючих антигіпертензивних ліків. Індуктори CYP 3A4, такі як рифампіцин чи антисудомні засоби фенітоїн або карбамазепін, можуть знижувати концентрацію

лерканідипіну у плазмі крові і тому його ефективність може виявитися меншою, ніж очікувалась.

1 таблетка містить 60 мг лактози, тому препарат не призначають хворим із дефіцитом лактази, галактоземією та порушенням всмоктування глюкози/галактози.

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

Клінічний досвід стосовно лерканідипіну показує, що погіршення здатності керувати автотранспортом або виконувати роботу з іншими механізмами є малоймовірним, але слід бути обережним, тому що можуть виникати запаморочення, астения, втомлюваність та сонливість.

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Як відомо, лерканідипін метаболізується під впливом ферменту CYP 3A4, і тому інгібітори та індуктори цього ферменту, що застосовуються разом із лерканідипіном, можуть впливати на процес його метаболізму та елімінації. Слід уникати одночасного застосування Леркамену 20 з такими інгібіторами CYP 3A4, як кетоконазол, ітраконазол, ритонавір, еритроміцин, тролеандоміцин. Дослідження щодо взаємодії з сильним інгібітором CYP 3A4 кетоконазолом показало, що у результаті цієї взаємодії концентрація лерканідипіну у плазмі крові значно підвищується (15-ти разове збільшення значення AUC (площі під кривою) та 8-ми разове збільшення значення  $C_{max}$  (середнє максимальне значення) для еутомеру S-лерканідипіну).

Циклоспорин і лерканідипін не можна застосовувати одночасно. 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 не змінювалась, в той час як значення AUC для циклоспорину збільшувалося на 27 %. Однак одночасне застосування лерканідипіну та циклоспорину спричинює збільшення концентрації лерканідипіну у плазмі крові у 3 рази, а значення AUC для циклоспорину збільшується на 21 %.

Лерканідипін не слід запивати соком грейпфрута. Як і усі 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 призводило до збільшення всмоктування лерканідипіну (приблизно на 40 %) та до зменшення швидкості його всмоктування (3 години замість 1,75 години), а концентрація мідазоламу не змінювалась.

Слід бути обережним при одночасному застосуванні Леркамену 20 з іншими субстратами CYP 3A4, такими як терфенадин, астемізол, з антиаритмічними засобами класу III (аміодарон, квінідин).

До одночасного застосування Леркамену 20 з індукторами CYP 3A4, такими як фенітоїн, карбамазепін і рифампіцин, слід підходити з обережністю, оскільки може зменшитись антигіпертензивна дія, тому в такому випадку слід частіше контролювати артеріальний тиск.

Одночасне застосування метопрололу ( $\beta$ -блокатор, 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 спричинюється  $\beta$ -адреноблокаторами, тому лерканідипін може без застережень застосовуватися із  $\beta$ -адреноблокаторами, але при цьому може знадобитись коригування його дози.

Дослідження щодо взаємодії з флуоксетином, інгібітором CYP 2D6 та CYP 3A4, 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 і антигіпертензивна дія лерканідипіну.

Одночасне призначення лерканідипіну у дозі 20 мг та  $\beta$ -метилдигоксину не призводить до їх фармакокінетичної взаємодії. Одночасне застосування дигоксину і лерканідипіну у дозі 20 мг призводить до підвищення концентрації дигоксину в крові на 33 %, тому хворих, які одночасно

застосовують дигоксин та лерканідипін, треба ретельніше контролювати можливі прояви інтоксикації дигоксином.

Коли лерканідипін у дозі 20 мг одночасно застосовувався із симвастатином у дозі 40 мг, показник AUC для лерканідипіну змінювався незначно, тоді як показник AUC для симвастатину збільшувався на 56 %, і цей же показник для його активного метаболіту -оксикислоти – на 28 %. Малоімовірно, що такі зміни є клінічно значущими. Взаємодії можна не очікувати, якщо лерканідипін приймати вранці, а симвастатин увечері. При одночасному застосуванні лерканідипіну з варфарином змін фармакокінетики варфарину не спостерігалось. Слід уникати вживання алкоголю, оскільки він може підвищувати дію судинорозширювальних антигіпертензивних препаратів.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Лерканідипін – це антагоніст кальцію дигідропіридинової групи, що пригнічує трансмембранний приплив кальцію у клітини серця та гладеньких м'язів. Механізм його дії зумовлений прямою релаксуючою дією на м'язи судин унаслідок 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 артеріальна гіпотензія з рефлекторною тахікардією у хворих на артеріальну гіпертензію спостерігається рідко.

*Фармакокінетика.* Лерканідипін повністю всмоктується після перорального застосування, а максимальна концентрація у плазмі досягається через 1,5-3 годин. Унаслідок 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 застосовувався здоровими добровольцями натще. Біодоступність лерканідипіну після перорального прийому збільшується в 4 рази, якщо він приймається не пізніше, як через 2 години після вживання дуже жирної їжі, тому препарат приймають натще. Ступінь зв'язування лерканідипіну з білками сироватки перевищує 98 %. Елімінація відбувається в основному шляхом біотрансформації. Середній період напіввиведення становить 8-10 години, а терапевтична дія триває 24 години унаслідок високого ступеня зв'язування лерканідипіну з ліпідною мембраною. При повторному застосуванні кумуляція не спостерігалась. При пероральному застосуванні лерканідипіну 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 лерканідипіну збільшується із підвищенням дози. Було показано, що фармакокінетика лерканідипіну у літніх пацієнтів 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 лерканідипіну, ймовірно, збільшується, оскільки він метаболізується головним чином у печінці.

### **Фармацевтичні характеристики.**

#### ***Основні фізико-хімічні властивості:***

рожеві, круглі, опуклі з обох боків таблетки, вкриті оболонкою, з ризикою для розподілу з одного боку.

#### ***Термін придатності.***

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

#### ***Умови зберігання.***

Спеціальні умови зберігання не вимагаються. Зберігати в оригінальній упаковці. Лікарський засіб

