

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ЗАНІДІП®
ZANIDIP®

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить 10 мг лерканідипіну гідрохлориду (що відповідає 9,4 мг лерканідипіну) або 20 мг лерканідипіну гідрохлориду (що відповідає 18,8 мг лерканідипіну);
допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), повідон К30, магнію стеарат, гіпромелоза, тальк, титану діоксид (Е 171), макрогол 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.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до лерканідипіну чи інших дигідропіридинів або до будь-якого компонента препарату;
- жінкам дітородного віку, якщо вони мають бажання завагітніти та не застосовують ефективну контрацепцію;
- обструкція судин, що виходять з лівого шлуночка;
- нелікована застійна серцева недостатність;
- нестабільна стенокардія;
- тяжка дисфункція печінки та нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);
- після інфаркту міокарда протягом 1 місяця;
- одночасне застосування з інгібіторами СYP 3A4, циклоспорину, грейпфрутовим соком;
- період вагітності та годування груддю;
- дитячий вік.

Спосіб застосування та дози. Дорослим. Застосовувати внутрішньо. Рекомендована доза становить 10 мг один раз на добу, не менше ніж за 15 хвилин до вживання їжі. Максимальна антигіпертензивна дія розвивається після 2 тижнів лікування. Лікування розпочинають з дози 10 мг, але доза може бути підвищена до 20 мг залежно від індивідуальної чутливості пацієнта, але не раніше ніж через 2 тижні від початку лікування. Згідно з дослідженням залежності доза-ефект мало ймовірно, що при підвищенні дози вище 20 мг на добу ефективність лікарського засобу збільшиться, в той самий час ризик зростання побічних ефектів збільшується.

Побічні реакції. Побічні реакції спостерігалися приблизно в 1,8% пацієнтів.

У нижченаведеній таблиці, згідно з класифікацією MedDRA, показані побічні дії і їх частота (нечасто, рідко, дуже рідко), які, можливо, пов'язані з застосуванням препарату. Кожна із вказаних побічних реакцій (за даними, отриманими з контрольованих клінічних досліджень) спостерігалася менше, ніж у 1% пацієнтів, серед реакцій частіше виявлялися головний біль, запаморочення, периферичні набряки, тахікардія, посилене серцебиття, припливи крові до обличчя.

Класифікація систем організму згідно з MedDRA	Частота (випадок/кількість пацієнтів)	Симптоми
З боку імунної системи	дуже рідко (<1/10000)	підвищена чутливість
Психічні розлади	рідко (>1/10 000, <1/1000)	сонливість
З боку нервової системи	нечасто (>1/1000, <1/100)	головний біль, запаморочення
З боку серця	рідко (>1/10 000, <1/1000)	стенокардія
	нечасто (>1/1000, <1/100)	тахікардія, посилене серцебиття
З боку судин	нечасто (>1/1000, <1/100)	припливи крові до обличчя
	дуже рідко (<1/10000)	непритомність
З боку шлунково – кишкового тракту	рідко (>1/10 000, <1/1000)	нудота, диспепсія, діарея, епігастральний біль, блювання
З боку шкіри і її придатків	рідко (>1/10 000, <1/1000)	висипання
З боку кістково-м'язової системи	рідко (>1/10 000, <1/1000)	міалгія
З боку нирок і сечовивідних шляхів	рідко (>1/10 000, <1/1000)	поліурія
загальні порушення	нечасто (>1/1000, <1/100)	периферичні набряки
	рідко (>1/10 000, <1/1000)	астенія, втомлюваність

З досвіду післяреєстраційного застосування були зареєстровані поодинокі (< 1/10 000 пацієнтів) небажані реакції: гіпертрофічний гінгівіт, зворотне збільшення рівня печінкових трансаміназ у сироватці крові, артеріальна гіпотензія, збільшення частоти сечовиділення, біль у грудях. Застосування деяких дигідропіридинів може іноді призводити до прекордіального болю або стенокардії, у виняткових випадках у пацієнтів зі стенокардією може збільшитися частота, тривалість або тяжкість нападів, можуть відзначатися ізольовані випадки інфаркту міокарда.

Передозування. З досвіду післяреєстраційного застосування зареєстровано три випадки передозування лерканідипіну з метою суїциду.

У першому випадку (прийнято 150 мг лерканідипіну та невизначена кількість алкоголю) розвинулась сонливість. Було зроблено промивання шлунка та застосовано активоване вугілля.

У другому випадку (прийнято 280 мг лерканідипіну та 5,6 мг монооксиду) розвинувся кардіогенний шок з тяжкою ішемією міокарда і легкою нирковою недостатністю. Було призначено високі дози катехоламінів, фуросемід, дигіталіс і парентеральні плазмозамінники.

У третьому випадку (прийнято 800 мг лерканідипіну) розвинулись блювання та артеріальна гіпотензія. Було призначено активоване вугілля, проносні засоби, допамін внутрішньовенно.

В усіх випадках пацієнти одужали.

За аналогією з іншими дигідропіридинами, при передозуванні слід очікувати виникнення надмірної периферичної вазодилатації і помітної артеріальної гіпотензії та рефлекторної тахікардії. При тяжкій артеріальній гіпотензії, брадикардії та втраті свідомості необхідно призначати кардіоваскулярні препарати; при брадикардії необхідно ввести внутрішньовенно атропін. З точки зору подовженої фармакологічної дії лерканідипіну, у випадку передозування є необхідним нагляд за станом гемодинаміки таких пацієнтів щонайменше протягом 24 годин. Інформації щодо застосування діалізу немає. Беручи до уваги високу ліпофільність препарату, найбільш імовірно, що рівень у плазмі не є репрезентативним для визначення періоду ризику, і діаліз може бути неефективним.

Застосування в 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 лерканідипіну можлива його поява в грудному молоці, тому препарат не рекомендовано застосовувати в період годування груддю.

Діти. Застосування препарату в осіб віком до 18 років не рекомендовано у зв'язку з відсутністю клінічного досвіду.

Особливості застосування. Занідіп не чинить несприятливого впливу на рівень глюкози у крові або рівень ліпідів у сироватці крові.

Занідіп застосовують хворим літнього віку, але треба виявити обережність на початку лікування.

Занідіп слід обережно застосовувати при лікуванні хворих з нирковою або печінковою недостатністю легкого та середнього ступеня. Зазвичай толерантне титрування дози добре переноситься пацієнтами цих субгруп, але підвищення дози до 20 мг потребує більшої уваги та обережності.

При порушенні функцій печінки можливе підвищення антигіпертензивного ефекту препарату, що потребує корекції дози.

Слід уникати одночасного вживання алкоголю, оскільки він може посилити вазодилатуючий ефект антигіпертензивних лікарських засобів.

В одній таблетці Занідіпу 10 мг міститься 30 мг лактози, в одній таблетці 20 мг міститься 60 мг лактози, тому не слід застосовувати цей препарат при дефіциті лактази Лаппа, при галактоземії або при синдромі мальабсорбції глюкози/галактози.

Індуктори CYP3A4 (карбамазепін, фенітоїн, рифампіцин) знижують рівень лерканідипіну у плазмі, у зв'язку з цим його ефективність може бути нижче очікуваної.

При лікуванні пацієнтів з синдромом слабкості синусового вузла (якщо не імплантований кардіостимулятор) слід бути обережними. З обережністю призначати при дисфункції лівого шлуночка серця, хоча гемодинамічно контрольовані дослідження не виявили погіршення шлуночкової функції.

Деякі дигідропіридини короткочасної дії асоціюються з підвищеним серцево-судинним ризиком при лікуванні хворих з ішемічною хворобою серця. Занідіп є препаратом довготривалої дії, проте таким хворим препарат застосовують з обережністю.

Анестезіолог повинен бути проінформований про те, що хворий приймає лерканідипін.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Клінічний досвід свідчить, що погіршення здатності керувати транспортним засобом або обслуговувати машини є малоімовірним. Проте слід зважити на можливий розвиток сонливості, запаморочення, слабкості, втомлюваності. При цих станах керування автотранспортом чи механізмами протипоказане.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії. Лерканідипін метаболізується під дією ферменту CYP 3A4, тому інгібітори та індуктори цього ферменту, які приймають одночасно з лерканідипіном, можуть впливати на метаболізм та виведення лерканідипіну. Слід уникати одночасного застосування лерканідипіну з інгібіторами CYP 3A4 (з кетоназолом, ітраконазолом, ритонавіром, еритроміцином або тролеандоміцином), оскільки це призводить до підвищення рівня лерканідипіну в плазмі.

Протипоказане одночасне застосування циклоспорину та лерканідипіну, оскільки це призводить до підвищення рівня обох речовин у плазмі.

Не слід приймати одночасно лерканідипін та грейпфрутовий сік, оскільки це призводить до пригнічення метаболізму лерканідипіну, як і інших дигідропіридинів, і спричиняє підвищення гіпотензивної дії.

При одночасному застосуванні 20 мг лерканідипіну та мідазоламу у літньому віці підвищується всмоктування лерканідипіну; концентрація мідазоламу не змінюється.

Слід бути обережним при одночасному призначенні Занідіпу з іншими субстратами CYP 3A4, такими як терфенадин, астемізол, антиаритмічними препаратами III класу, такими як аміодарон, хінідин.

Індуктори CYP3A4, наприклад, протисудомні засоби (карбамазепін, фенітоїн), або рифампіцин знижують рівень лерканідипіну у плазмі, і в зв'язку з цим його антигіпертензивна дія знижується. У цих випадках рекомендовано частіший контроль рівня АТ.

Одночасне застосування Занідіпу з метопрололом, β -блокатором, який виводиться переважно через печінку, призводить до зменшення біодоступності Занідіпу на 50%, тому може бути потрібна корекція дози препарату. Біодоступність метопрололу не змінюється. Цей ефект може виникати внаслідок зменшення печінкового кровотоку, який спричиняється β -блокаторами, тому може

зустрічатися з іншими препаратами цієї групи. Отже, Занідіп можна призначати з β -адреноблокаторами, але при цьому може бути потрібне коригування дози.

Одночасне застосування з флуоксетином (інгібітором CYP 2D6 і CYP 3A4) у літньому віці не виявило клінічно значущої модифікації фармакокінетики Занідіпу.

Одночасний прийом циметидину по 800 мг на добу не спричиняє значних змін концентрації Занідіпу в плазмі, але треба бути обережним при застосуванні більш високих доз, бо може збільшитися біодоступність і антигіпертензивний ефект лерканідипіну.

Одночасне застосування 20 мг лерканідипіну хворим, які постійно приймають β -метилдигоксин, показало відсутність фармакокінетичної взаємодії. Одночасне застосування з дигоксином показало підвищення C_{max} дигоксину, але не в AUC. Хворих, яким одночасно призначений дигоксин, слід ретельніше контролювати щодо ознак інтоксикації дигоксином.

Коли Занідіп у дозі 20 мг одночасно приймають із 40 мг симвастатину, показник AUC для лерканідипіну змінювався незначно, тоді як показник AUC для симвастатину збільшувався на 56% і цей же показник для його активного метаболіту β -гідроксикислоти – на 28%. Малоймовірно, що такі зміни є клінічно значущими. Не очікується взаємодії між цими препаратами, якщо лерканідипін призначати зранку, а симвастатин ввечері, як вказано для цього препарату. Дослідження довели, що при одночасному застосуванні Занідіпу у дозі 20 мг натщесерце та варфарину зміни фармакокінетики останнього не спостерігалось.

Занідіп безпечно застосовується одночасно з діуретиками та інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту.

Під час прийому Занідіпу слід уникати вживання алкоголю, оскільки це може призвести до посилення вазодилатуючого ефекту.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лерканідипін – це антагоніст кальцію дигідропіридинової групи. Інгібує трансмембранний потік кальцію всередину кардіоміоцитів та гладком'язових клітин судин. Механізм антигіпертензивної дії лерканідипіну зумовлений прямим релаксуючим впливом на гладкі м'язи судин, за рахунок чого зменшується загальний судинний периферичний опір. Незважаючи на короткий період напіввиведення з плазми, лерканідипін чинить пролонговану антигіпертензивну дію за рахунок його високого коефіцієнта мембранного розподілу. Завдяки високій судинній селективності препарат не чинить негативної інотропної дії. Гостра артеріальна гіпотензія з рефлекторною тахікардією виникає рідко завдяки поступовому розвитку вазодилатації при прийомі лерканідипіну.

Результати неконтрольованого, але рандомізованого дослідження препарату у пацієнтів з тяжкою артеріальною гіпертензією (середнє \pm стандартне відхилення рівня діастолічного артеріального тиску $114,5 \pm 3,7$ мм рт. ст.) продемонстрували нормалізацію артеріального тиску у 40 % пацієнтів, що приймали препарат 20 мг 1 раз на добу та 56 % - у тих, що приймали 10 мг 2 рази на добу. У подвійному сліпому, рандомізованому, плацебо контрольованому дослідженні впливу лерканідипіну на систолічний тиск було засвідчене ефективне зниження систолічного артеріального тиску з $172,6 \pm 5,6$ мм рт. ст. до $140,2 \pm 8,7$ мм рт. ст.

Фармакокінетика.

Лерканідипін повністю всмоктується після прийому внутрішньо в дозі 10-20 мг, і максимальні концентрації в плазмі ресструються приблизно через 1,5-3 години.

Внаслідок високого метаболізму при первинному проходженні через печінку абсолютна біодоступність лерканідипіну, прийнятого пацієнтом після вживання їжі, становить приблизно 10%, хоча вона зменшувалась до 1/3 цього значення, якщо препарат застосовувався здоровими добровольцями натще. Якщо препарат приймати не пізніше ніж через 2 години після вживання дуже жирної їжі, його біодоступність збільшується в 4 рази. Тому лерканідипін слід приймати до вживання

їжі.

Розподіл із плазми в тканини та органи є швидким та обширним. Ступінь зв'язування лерканідипіну з білками сироватки перевищує 98%. Вільна фракція препарату може збільшуватися у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок та печінки, оскільки при цьому зменшується рівень білка в плазмі.

Лерканідипін екстенсивно метаболізується ізоферментом CYP3A4. Він переважно перетворюється у неактивні метаболіти, приблизно 50% прийнятої дози виводиться із сечею. Елімінація проходить, в основному, шляхом біотрансформації. Середній період напіввиведення становить 8-10 годин, а терапевтична дія триває 24 години внаслідок високого ступеня зв'язування лерканідипіну з ліпідами клітинних мембран. При повторному застосуванні кумуляція не спостерігалась.

При пероральному застосуванні лерканідипіну його концентрація в плазмі не є прямо пропорційною до прийнятої дози (нелінійна кінетика). Після прийому 10, 20 і 40 мг максимальні концентрації в плазмі, які спостерігались, мали співвідношення 1:3:8, а площі під кривими залежності концентрації в плазмі від часу мали співвідношення 1:4:18, що вказує на поступове насичення метаболізму при першому проходженні. Таким чином, біодоступність лерканідипіну збільшується з підвищенням дози.

Було показано, що фармакокінетика лерканідипіну у літніх пацієнтів та у пацієнтів з дисфункцією нирок або печінки слабого або середнього ступеня тяжкості схожа на таку, яка спостерігається у загальній групі пацієнтів. У хворих із тяжким ступенем дисфункції нирок або у діалізо залежних хворих концентрації ліків були більш високими (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.

Таблетки, що містять 10 мг лерканідипіну гідрохлориду.

Таблетки, вкриті оболонкою, жовтого кольору, круглі, двоопуклі, з насічкою.

Таблетки, що містять 20 мг лерканідипіну гідрохлориду.

Таблетки, вкриті оболонкою, рожевого кольору, круглі, двоопуклі, з насічкою.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С, в оригінальній упаковці, в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки, що містять 10 мг лерканідипіну гідрохлориду.

7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98 чи 100 таблеток у блістерах у картонній коробці.

Таблетки, що містять 20 мг лерканідипіну гідрохлориду.

7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98 чи 100 таблеток у блістерах у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Заявник. Рекордаті Аіленд Лтд.

Місцезнаходження. Рехінз Іст, Рінгескідді, Ко. Корк, Ірландія.

Виробник. Рекордаті індастріа хіміка е фармасевтіка С.п.а.

Місцезнаходження. в'я М. Чівіталі 1, 20148 Мілан, Італія.