

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕРКАМЕН[®] 20

(LERCAMEN[®] 20)

Склад:

діюча речовина: lercanidipine;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить лерканідипіну гідрохлориду 20 мг, що відповідає лерканідипіну 18,8 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), повідон К 30, магнію стеарат;

оболонка: готова суміш для плівкового покриття, до складу якої входять: гіпромелоза, тальк, титану діоксид (Е 171), макрогол 6000, заліза оксид (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: рожевого кольору круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з рискою для поділу з одного боку.

Таблетку можна розділити на рівні дози.

Фармакотерапевтична група. Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на судини. Похідні дигідропіридину. Код АТХ C08C A13.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Лерканідипін – це антагоніст кальцію дигідропіридинової групи, що пригнічує трансмембранний потік кальцію у клітини серця та гладкі м'язи. Механізм антигіпертензивної дії лерканідипіну зумовлений прямою релаксуючою дією на гладкі м'язи судин, внаслідок чого знижується загальний судинний периферичний опір.

Фармакодинамічні ефекти

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 лерканідипіну гідрохлоридом, відбувається поступово, то гостра артеріальна гіпотензія з рефлекторною тахікардією у хворих на артеріальну гіпертензію спостерігається рідко.

Як і в інших асиметричних 1,4-дигідропіридинів, антигіпертензивна дія лерканідипіну зумовлена головним чином його (S)-енантіомером.

Клінічна ефективність та безпека

Клінічна ефективність і безпека лерканідипіну в дозі від 10 до 20 мг один раз на добу була оцінена в ході подвійного сліпого, плацебо-контрольованого клінічного дослідження (за участю 1200 пацієнтів, які приймали лерканідипін, і 603 пацієнтів, які приймали плацебо), а також в ході активноконтрольованих і довгострокових неконтрольованих клінічних дослідженнях за участю 3676 пацієнтів, які страждають на артеріальну гіпертензію.

Більшість клінічних досліджень були проведені за участю пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією від легкого до середнього ступеня тяжкості (включаючи пацієнтів похилого віку і пацієнтів з цукровим діабетом), які приймали лерканідипін окремо або в поєднанні з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), діуретиками або бета-блокаторами.

На додаток до клінічних досліджень, проведених для підтвердження терапевтичних показань, ще одне невелике неконтрольоване, але рандомізоване дослідження пацієнтів з тяжким ступенем артеріальної гіпертензії (середнє значення $\pm$ стандартне відхилення діастолічного тиску крові становить $114,5 \pm 3,7$ мм рт.ст.) показало, що артеріальний тиск нормалізувався у 40 % з 25 пацієнтів при прийомі лерканідипіну гідрохлориду в дозі 20 мг один раз на добу, і у 56 % з 25 пацієнтів при прийомі два рази на добу по 10 мг препарату.

У подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні при порівнянні з плацебо у пацієнтів із ізольованою систолічною гіпертензією лерканідипін гідрохлорид ефективно знижував систолічний артеріальний тиск від середнього початкового значення $172,6 \pm 5,6$ мм рт.ст. до значення $140,2 \pm 8,7$ мм рт.ст.

Педіатрична група пацієнтів

Жодних клінічних випробувань у дітей не проводилось.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Лерканідипіну гідрохлорид повністю всмоктується після перорального застосування 10–20 мг, а максимальна концентрація у плазмі крові, яка становить $3,30 \pm 2,09$ нг/мл та $7,66 \pm 5,90$ нг/мл відповідно, досягається через 1,5–3 години після прийому.

Два енантіомери лерканідипіну демонструють схожий профіль концентрації у плазмі крові: час досягнення максимальної концентрації у плазмі крові є однаковим, максимальна концентрація у плазмі та AUC в середньому в 1,2 раза вище у (S)-енантіомера, а період напіввиведення двох

енантіомерів в основному однаковий. Взаємоперетворення енантіомерів у дослідженнях *in vivo* не спостерігалось.

Внаслідок високого метаболізму при першому проходженні через печінку абсолютна біодоступність лерканідипіну гідрохлориду, прийнятого пацієнтом після їди, становить приблизно 10 %, при цьому вона зменшувалася до $\frac{1}{3}$ цього значення, якщо препарат застосовували здоровим добровольцям натще.

Біодоступність лерканідипіну гідрохлориду після перорального прийому збільшується в 4 рази, якщо його приймати не раніше ніж через 2 години після вживання дуже жирної їжі, тому лерканідипіну гідрохлорид слід приймати перед прийомом їжі.

Розподіл

Розподіл з плазми крові у тканини та органи є швидким та обширним.

Ступінь зв'язування лерканідипіну з білками сироватки крові перевищує 98 %. Оскільки вміст білків плазми у пацієнтів з тяжким ступенем порушення функції нирок або печінки зменшений, то вільна фракція лікарського засобу може бути збільшена.

Біотрансформація

Лерканідипіну гідрохлорид активно метаболізується ферментом CYP3A4; незмінений препарат у сечі та калі не виявляється. Він перетворюється головним чином у неактивні метаболіти, і близько 50 % прийнятої дози виводиться з організму з сечею.

Експерименти *in vitro* з людськими мікросомами печінки продемонстрували, що лерканідипін дещо пригнічує CYP3A4 та CYP2D6 при концентраціях, у 160 і 40 разів відповідно вищих, ніж його пікові концентрації у плазмі крові, які досягаються після застосування дози 20 мг. Крім цього, вивчення взаємодії у людей довело, що лерканідипін не модифікує рівень мідазоламу, типового субстрату CYP3A4 у плазмі крові або метопрололу, типового субстрату CYP2D6. Таким чином, при застосуванні лерканідипіну гідрохлориду у терапевтичних дозах біотрансформації препаратів, що метаболізуються CYP3A4 або CYP2D6, очікувати не слід.

Елімінація

Елімінація відбувається головним чином через біотрансформацію.

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.

Лінійність/нелінійність

При пероральному застосуванні лерканідипіну гідрохлориду його концентрація у плазмі крові не є прямо пропорційною до прийнятої дози (нелінійна кінетика). Після прийому 10, 20 або 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.

Особливі групи пацієнтів

Було показано, що фармакокінетика лерканідипіну у пацієнтів літнього віку 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 пацієнтів із середнім або тяжким ступенем порушення функції печінки системна біодоступність лерканідипіну, імовірно, збільшується, оскільки він метаболізується головним чином у печінці.

Доклінічні дані безпеки

Дані, отримані у ході доклінічних стандартних фармакологічних досліджень з безпеки, досліджень з токсичності багаторазових доз, генотоксичності, канцерогенного потенціалу, а також репродуктивної токсичності, вказують на відсутність особливої небезпеки лікарського засобу для людей.

Фармакологічні дослідження з безпеки, які проводили на тваринах, показали відсутність впливу на вегетативну нервову систему, на центральну нервову систему або на шлунково-кишкову функцію при антигіпертензивних дозах.

Значні ефекти, які спостерігалися у тривалих дослідженнях на щурах і собаках, прямо або побічно були пов'язані з відомим впливом високих доз антагоністів кальцію, тобто були наслідком надмірно високої фармакодинамічної активності.

Лерканідипін не є генотоксичним та не проявляє канцерогенної небезпеки.

На фертильність і загальну репродуктивну здатність у щурів лерканідипін не впливав.

Лікування лерканідипіном не мало ніякого впливу на тератогенність у щурів та кролів, проте, у щурів введення високих доз призводило до загибелі потомства у перед- і постімплантаційний період, а також до уповільнення внутрішньоутробного розвитку.

Застосування високих доз лерканідипіну гідрохлориду (12 мг/кг/добу) під час пологів може призводити до дистогії. Процес розподілу лерканідипіну і/або його метаболітів в організмі вагітних тварин та їх проникнення у молоко не вивчали.

Оцінку метаболітів у токсикологічних дослідженнях окремо не проводили.

Клінічні характеристики.

Показання.

Есенціальна гіпертензія легкого або помірного ступеня тяжкості.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої, допоміжної речовини лікарського засобу (див. розділ «Склад»).
- Обструкція судин, що виходять з лівого шлуночка.

- Нелікована застійна серцева недостатність.
- Нестабільна стенокардія або нещодавно перенесений (протягом 1 місяця) інфаркт міокарда.
- Тяжка печінкова недостатність.
- Тяжка ниркова недостатність (ШКФ < 30 мл/хв), включаючи пацієнтів, які проходять діаліз.
- Одночасне застосування з сильними інгібіторами CYP3A4, циклоспорином, грейпфрутом або соком грейпфрута (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування протипоказано

Інгібітори CYP3A4

Відомо, що лерканідипін метаболізується під впливом ферменту CYP3A4, і тому інгібітори ферменту CYP3A4, що застосовуються разом із лерканідипіном, можуть впливати на процес його метаболізму та елімінації.

Дослідження взаємодії з сильним інгібітором CYP3A4, кетоконазолом, показало значне підвищення у плазмі крові концентрації лерканідипіну (15-разове збільшення значення AUC (площі під кривою) та 8-разове збільшення значення C_{max} еутомера S-лерканідипіну).

Слід уникати одночасного застосування лерканідипіну з інгібіторами CYP3A4, такими як кетоконазол, ітраконазол, ритонавір, еритроміцин, тролеандоміцин, кларитроміцин (див. розділ «Протипоказання»).

Циклоспорин

Спостерігалось збільшення концентрації в плазмі крові як лерканідипіну, так і циклоспорину при їх одночасному застосуванні. Дослідження за участю молодих здорових добровольців показало, що якщо прийом циклоспорину відбувався через 3 години після прийому лерканідипіну, то концентрація лерканідипіну у плазмі крові не змінювалася, тоді як значення AUC циклоспорину збільшувалося на 27 %. Однак одночасне застосування лерканідипіну та циклоспорину спричиняє збільшення концентрації лерканідипіну у плазмі крові у 3 рази, а значення AUC циклоспорину збільшується на 21 %.

Циклоспорин та лерканідипін не слід застосовувати разом (див. розділ «Протипоказання»).

Грейпфрут або сік грейпфрута

Як і в інших дигідропіридинів, метаболізм лерканідипіну уповільнюється під впливом грейпфрута або соку грейпфрута з подальшим підвищенням системної доступності лерканідипіну та посиленням гіпотензивної дії. Лерканідипін не слід приймати з грейпфрутом або соком грейпфрута (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування не рекомендується

Індуктори CYP3A4

Слід з обережністю застосовувати лерканідипін з індукторами CYP3A4, такими як протисудомні засоби (наприклад, фенітоїн, фенобарбітал, карбамазепін) та рифампіцин, оскільки може знизитися антигіпертензивний ефект. Також слід частіше, ніж зазвичай, контролювати артеріальний тиск (див. розділ «Особливості застосування»).

Алкоголь

Слід уникати вживання алкоголю, оскільки він може підсилювати дію вазодилатуючих антигіпертензивних ліків (див. розділ «Особливості застосування»).

Заходи безпеки, включаючи коригування дози

Субстрати CYP3A4

Слід бути обережним при одночасному застосуванні лерканідипіну з іншими субстратами CYP3A4, такими як терфенадин, астемізол, антиаритмічні засобами III класу (такі як аміодарон, квінідин, соталол).

Мідазолам

Одночасне застосування мідазоламу та лерканідипіну у дозі 20 мг у добровольців літнього віку призводило до збільшення всмоктування лерканідипіну (приблизно на 40 %) та до зменшення швидкості його всмоктування ($T_{\max}$ 3 години замість 1,75 години), а концентрація мідазоламу не змінювалась.

Метопролол

Одночасне застосування лерканідипіну та метопрололу (β -блокатор, що виводиться з організму переважно через печінку) не виявило зміни біодоступності метопрололу, тоді як біодоступність лерканідипіну знижувалася на 50 %. Цей ефект може бути пов'язаний зі зменшенням печінкового кровотоку, що спричиняється β -адреноблокаторами та може виникати при застосуванні інших препаратів цього класу. Отже, лерканідипін можна без застережень застосовувати із β -адреноблокаторами, але при цьому може потребуватися коригування його дози.

Дигоксин

Одночасне застосування лерканідипіну у дозі 20 мг пацієнтам, які постійно приймали β -метилдигоксин, не виявило ніякої фармакокінетичної взаємодії. Однак відмічалось підвищення $C_{\max}$ дигоксину на 33 %, тоді як не відбувалося значущих змін ні AUC, ні ниркового кліренсу. Пацієнти, які одночасно застосовують лерканідипін та дигоксин, повинні перебувати під суворим контролем щодо можливої появи ознак інтоксикації дигоксином.

Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами

Флуоксетин

Дослідження щодо взаємодії з флуоксетином (інгібітором CYP2D6 та CYP3A4), що проводили за участю добровольців віком 65 ± 7 років (середнє значення $\pm$ стандартне відхилення) показали

відсутність клінічно значущих змін фармакокінетики лерканідипіну.

Циметидин

Одночасне застосування циметидину у добовій дозі 800 мг на добу не спричиняє суттєвих змін концентрації лерканідипіну в крові, але при більшій дозі треба бути обережним, оскільки може збільшитися біодоступність і антигіпертензивна дія лерканідипіну.

Симвастатин

Коли лерканідипін у дозі 20 мг повторно одночасно застосовували із 40 мг симвастатину, показник AUC лерканідипіну змінювався незначно, тоді як показник AUC симвастатину збільшувався на 56 %, а показник AUC його активного метаболіту b-гідроксикислоти – на 28 %. Малоімовірно, що такі зміни є клінічно значущими. Не очікується взаємодії, якщо лерканідипін приймати вранці, а симвастатин ввечері, як це рекомендовано для застосування цього лікарського засобу.

Діуретики та інгібітори АПФ

Лерканідипін можна безпечно застосовувати разом з діуретиками і з інгібіторами АПФ.

Інші лікарські засоби, що впливають на артеріальний тиск

Як і при застосуванні інших гіпотензивних лікарських засобів, посилення гіпотензивної дії може спостерігатися при сумісному застосуванні лерканідипіну з іншими лікарськими засобами, що впливають на артеріальний тиск, такими як альфа-блокатори, що застосовують для лікування симптомів з боку сечових шляхів, трициклічними антидепресантами, нейролептиками. З іншого боку, ослаблення гіпотензивної дії може спостерігатися при одночасному застосуванні з кортикостероїдами.

Особливості застосування.

Синдром слабкості синусового вузла

Треба бути особливо обережним при застосуванні лерканідипіну пацієнтам із синдромом слабкості синусового вузла, яким не імплантований кардіостимулятор.

Дисфункція лівого шлуночка

З обережністю призначати при дисфункції лівого шлуночка серця, незважаючи на те, що гемодинамічно контрольовані дослідження не виявили жодних порушень функції шлуночків.

Ішемічна хвороба серця

Припускається, що деякі дигідропіридини короточасної дії асоціюються з підвищеним серцево-судинним ризиком у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Незважаючи на те, що лерканідипін є препаратом довготривалої дії, проте таким хворим лікарський засіб слід застосовувати з обережністю.

Деякі дигідропіридини можуть у поодиноких випадках спричинити виникнення болю у ділянці серця або стенокардії. Дуже рідко пацієнти з уже наявною стенокардією можуть відзначати збільшення частоти, тривалості та тяжкості її нападів. В окремих випадках може

спостерігатися інфаркт міокарда (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування при порушенні функції нирок або печінки

При лікуванні пацієнтів з дисфункцією нирок слабого чи помірного ступеня слід виявляти особливу обережність. Незважаючи на те, що зазвичай рекомендована доза 10 мг на добу може нормально переноситися цією групою пацієнтів, до збільшення дози до 20 мг на добу потрібно підходити з обережністю. Гіпотензивна дія лікарського засобу може посилюватися у пацієнтів з дисфункцією печінки помірного ступеня тяжкості; отже, в таких випадках може потребуватися коригування дози.

Лерканідипін протипоказано застосовувати пацієнтам з тяжкою печінковою або тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ < 30 мл/хв), включаючи пацієнтів, які проходять гемодіаліз (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Протипоказання»).

Перитонеальний діаліз

Прийом лерканідипіну був асоційований з помутнінням діалізату у пацієнтів на перитонеальному діалізі. Помутніння обумовлено підвищеною концентрацією тригліцеридів у діалізаті, що зливається. Хоча механізм розвитку цього явища не з'ясований, помутніння зникає незабаром після відміни лерканідипіну. Слід врахувати цю особливість, оскільки помутніння діалізату може бути помилково прийнято за інфекційний перитоніт, а це може призвести до непотрібної госпіталізації і призначення емпіричної антибіотикотерапії.

Індуктори CYP3A4

Індуктори CYP3A4, такі як протисудомні засоби (наприклад фенітоїн, карбамазепін) і рифампіцин, можуть знижувати концентрацію лерканідипіну у плазмі крові, і тому ефективність дії лерканідипіну може виявитися нижче очікуваної (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Алкоголь

Слід уникати одночасного вживання алкоголю, оскільки це може призвести до посилення судинорозширювальної антигіпертензивної дії лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Лактоза

Цей лікарський засіб містить лактозу, тому його не слід приймати пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями: непереносимістю галактози, вираженою недостатністю лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози.

1 таблетка 20 мг, вкрита плівковою оболонкою, містить 60 мг лактози моногідрату.

Натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/таблетку натрію, тобто практично «вільний від натрію».

Педіатрична популяція

Безпеку та ефективність застосування лерканідипіну у дітей не було доведено.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані про застосування лерканідипіну вагітним відсутні. Дослідження на тваринах не виявили тератогенних ефектів (див. доклінічні дані з безпеки), однак вони спостерігалися при застосуванні інших похідних дигідропіридину. ЛЕРКАМЕН® не рекомендовано застосовувати під час вагітності або жінкам репродуктивного віку, які не застосовують контрацепцію.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає лерканідипін або його метаболіти в грудне молоко людини. Не можна виключити ризик для новонароджених або грудних дітей. ЛЕРКАМЕН® не слід приймати під час годування груддю.

Фертильність

Клінічні дані щодо лерканідипіну відсутні. Повідомлялося про випадки, коли у деяких пацієнтів блокатори каналів викликали оборотні біохімічні зміни в головці сперматозоїда, здатні негативно впливати на процес запліднення. При повторних невдалих спробах екстракорпорального запліднення за відсутності інших пояснень слід взяти до уваги, що причиною можуть бути блокатори кальцієвих каналів.

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

ЛЕРКАМЕН® має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Проте слід бути обережним, оскільки можуть виникати запаморочення, астенія, втомлюваність, а в рідкісних випадках сонливість.

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування

Лерканідипін слід приймати вранці принаймні за 15 хвилин до сніданку.

Цей лікарський засіб не слід приймати із соком грейпфрута (див. розділ «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Дозування. Рекомендована доза становить 10 мг 1 раз на добу, яку слід приймати принаймні за 15 хвилин до їди. Дозу можна підвищити до 20 мг, залежно від індивідуальної чутливості пацієнта. Підбір дози має бути поступовим, оскільки максимальна антигіпертензивна дія може проявитися через 2 тижні після початку лікування.

Для деяких осіб, у яких не вдається адекватно контролювати рівень тиску одним антигіпертензивним препаратом, може бути доцільним лікування лерканідипіну гідрохлоридом разом з блокатором β -адренорецепторів (атенолол), діуретиком (гідрохлоротіазид) або інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (каптоприл або еналаприл).

Оскільки крива залежності «доза-відповідь» крута та має плато при дозах 20–30 мг, малоімовірно, що ефективність буде вища при застосуванні більш високих доз; у той час як частота побічних ефектів може збільшуватися.

Пацієнти літнього віку: хоча фармакокінетичні дані і клінічний досвід свідчать, що коригування добової дози не потрібне, слід проявляти особливу увагу та обережність на початку лікування пацієнтів літнього віку.

Пацієнти з нирковою або печінковою недостатністю: слід бути особливо обережним на початку лікування пацієнтів з порушенням функції нирок або печінки від легкого до помірного ступеня тяжкості. Незважаючи на те, що, як правило, ці пацієнти переносять препарат нормально, збільшення добової дози до 20 мг слід проводити з обережністю. Антигіпертензивний ефект може бути посилений у пацієнтів з порушенням функції печінки, отже в таких випадках необхідне коригування дози.

Лерканідипіну гідрохлорид протипоказано застосовувати пацієнтам з тяжкою печінковою або тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ < 30 мл/хв), включаючи пацієнтів, які проходять діаліз (див. розділ «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Діти. Застосування лерканідипіну дітям віком до 18 років не рекомендується, оскільки відсутній клінічний досвід.

Передозування.

Протягом періоду післяреєстраційного застосування лерканідипіну повідомлялося про деякі випадки передозування (від 30–40 мг до 800 мг), у тому числі спроба суїциду.

Симптоми

Як і у випадку передозування інших дигідропіридинів, передозування лерканідипіну спричинить надмірну периферичну вазодилатацію із помітною артеріальною гіпотензією та рефлекторною тахікардією. Однак при дуже високих дозах може бути втрачена периферична селективність, що спричинить брадикардію та негативний інотропний ефект. Найпоширенішими побічними реакціями, пов'язаними із випадками передозування, були артеріальна гіпотензія, запаморочення, головний біль та посилене серцебиття.

Лікування

Клінічно значуща артеріальна гіпотензія, спричинена передозуванням, вимагає активної серцево-судинної підтримки, включаючи такі заходи: спостереження за серцевою та дихальною функціями, підняття кінцівок, контроль об'єму циркулюючої рідини та діурезу.

Зважаючи на тривалий фармакологічний ефект лерканідипіну, необхідно продовжити спостереження за станом серцево-судинної системи пацієнта протягом не менше 24 годин. З огляду на високий ступінь зв'язування препарату з білками передбачається, що діаліз є неефективним. При підозрі на отруєння середнього або важкого ступеня потрібно спостерігати за станом пацієнта у відділенні інтенсивної терапії.

Побічні реакції.

Загальний профіль безпеки

Безпека застосування лерканідипіну в дозі від 10 до 20 мг один раз на добу оцінена в ході подвійного сліпого, плацебо-контрольованого клінічного дослідження (за участю 1200 пацієнтів, що приймали лерканідипін, і 603 пацієнтів, які приймали плацебо), а також в ході активноконтрольованих та неконтрольованих довгострокових клінічних досліджень з активним препаратом порівняння за участю 3676 пацієнтів, які страждали на артеріальну гіпертензію і отримували лерканідипін.

Найбільш частими побічними реакціями, повідомлення про які були отримані в ході клінічних досліджень, а також в ході післяреєстраційного нагляду, були: периферичні набряки, головний біль, припливи, тахікардія і посилене серцебиття.

Таблиця побічних реакцій

У нижченаведеній таблиці представлені побічні реакції, щодо яких встановлено причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням препарату в результаті клінічних досліджень та післяреєстраційного нагляду в різних країнах світу.

Вони розподілені системами органів згідно з MedDRA та за частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (оцінка за наявними даними неможлива). У кожній групі за частотою побічні реакції, що виникали, зазначені у порядку зменшення проявів.

Класифікація MedDRA щодо впливу на системи і органи	Часто	Нечасто	Рідко	Невідомо
З боку імунної системи			гіперчутливість	
З боку нервової системи	головний біль	запаморочення	сонливість, синкопе	
З боку серця	тахікардія, посилене серцебиття		стенокардія	
З боку судин	припливи	артеріальна гіпотензія		
З боку шлунково-кишкового тракту		диспепсія, нудота, біль у верхній частині живота	блювання, діарея	гіпертрофія ясен ¹ , помутніння перитонеального відтоку ¹

З боку печінки та жовчовивідних шляхів				підвищення рівня сироваткових трансаміназ ¹
З боку шкіри та підшкірно-жирової клітковини		висипання, свербіж	кропив'янка	ангіоневротичний набряк ¹
З боку сполучної тканини, м'язової та кісткової систем		міалгія		
З боку нирок та сечовивідних шляхів		поліурія	полакіурія	
Загальні порушення і порушення у місці застосування	периферичні набряки	астенія, втомлюваність	біль у грудях	

¹ Побічні реакції, які були виявлені у постмаркетинговий період, згідно зі спонтанними повідомленнями з різних країн світу.

Опис окремих побічних реакцій

Під час плацебо-контрольованих клінічних досліджень частота виникнення периферичних набряків становила 0,9 % при прийомі лерканідипіну в дозі від 10 до 20 мг і 0,83 % при прийомі плацебо. Всього у досліджуваній популяції, включаючи довгострокові клінічні випробування, частота виникнення досягала 2 %.

Лерканідипін, ймовірно, не має негативного впливу на рівень глюкози в крові і рівень ліпідів в сироватці.

Деякі дигідропіридини рідко можуть призводити до болю у ділянці серця або стенокардії. Дуже рідко у хворих з уже наявною стенокардією може збільшуватися частота, тривалість або тяжкість цих нападів. Можуть спостерігатися поодинокі випадки інфаркту міокарда.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення користі/ризиків при застосуванні лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням:

<https://aisf.dec.gov.ua> або через веб-сайт компанії <https://www.berlin-chemie.ua>

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Спеціальні умови зберігання не вимагаються.

Зберігати в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 1 блістеру по 7 таблеток, вкритих плівковою оболонкою; по 1 або по 2, або по 4 блістери по 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою; по 6 або по 9 блістерів по 10 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, та інструкція для медичного застосування у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Заявник.

Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А.

Місцезнаходження заявника.

1, Авеню де ла Гар, L-1611 Люксембург, Люксембург.