

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТОРИДИП 10, ТОРИДИП 20

(TORIDIP 10, TORIDIP 20)

Склад:

діюча речовина: lercanidipine hydrochloride;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить лерканідипіну гідрохлориду 10 мг або 20 мг;

допоміжні речовини:

для 10 мг: крохмаль кукурудзяний, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, целюлоза мікрокристалічна, полоксамер, натрію стеарилфумарат, поліетиленгліколь 6000, гіпромелоза, заліза оксид жовтий (Е 172), титану діоксид (Е 171);

для 20 мг: крохмаль кукурудзяний, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, целюлоза мікрокристалічна, натрію стеарилфумарат, повідон, гіпромелоза, поліетиленгліколь 6000, заліза оксид червоний (Е 172), титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 10 мг: круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, жовтого кольору, з лінією розлому з одного боку і гладенькі з іншого;

таблетки по 20 мг: круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, рожевого кольору, з лінією розлому з одного боку і гладенькі з іншого.

Фармакотерапевтична група.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лерканідипін – це антагоніст кальцію дигідропіридинової групи, що пригнічує трансмембранний приплив кальцію у клітини серця та гладких м'язів. Механізм його дії зумовлений прямою релаксаційною 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 крові досягається через 1,5-3 години. Унаслідок високого метаболізму при першому проходженні через печінку абсолютна біодоступність лерканідипіну, прийнятого пацієнтом після їди, становить приблизно 10 %, при цьому вона зменшувалася до 1/3 цього значення, коли препарат застосовували здорові добровольці натще. Біодоступність лерканідипіну після перорального прийому збільшується в 4 рази, якщо його приймати не пізніше як через 2 години після вживання дуже жирної їжі, тому препарат слід приймати натще. Ступінь зв'язування лерканідипіну з білками сироватки крові перевищує 98 %. Елімінація відбувається в основному шляхом біотрансформації. Середній період напіввиведення становить 8-10 годин, а терапевтична дія триває 24 години через високий ступінь 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 крові, які спостерігалися, 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 з підвищенням дози. Було показано, що фармакокінетика лерканідипіну у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів із порушенням функції нирок або печінки слабкого чи середнього ступеня тяжкості подібна до такої, що спостерігається у загальній популяції. У хворих із тяжким ступенем дисфункції нирок або у хворих, яким проводять 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.

Клінічні характеристики.

Показання.

Есенціальна гіпертензія легкого або помірного ступеня тяжкості.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини, до інших дигідропіридинів або до будь-якого компонента препарату. Протипоказано жінкам 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 (для Торидип 20). Протипоказано протягом 1 місяця після інфаркту міокарда. Одночасне застосування із сильними інгібіторами CYP 3A4, циклоспорином та соком грейпфрута.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Як відомо, лерканідипін метаболізується під дією ферменту CYP 3A4, і тому інгібітори та індуктори цього ферменту, які приймають одночасно з лерканідипіном, можуть впливати на процес метаболізму та елімінації. Взаємодії лерканідипіну з такими інгібіторами CYP 3A4 як кетоконазол, ітраконазол, ритонавір, еритроміцин, тролеандоміцин, слід уникати, оскільки при цьому концентрація лерканідипіну у плазмі крові значно підвищується (15-разове збільшення значення площі під кривою «концентрація-час» (AUC) та 8-разове збільшення максимального середнього значення концентрації для еутомеру S-лерканідипіну).

Циклоспорин і лерканідипін не можна застосовувати одночасно, оскільки при цьому відбувається збільшення їх концентрації у плазмі крові. У разі застосування циклоспорину протягом 3 годин після прийому лерканідипіну концентрація лерканідипіну у плазмі не змінюється, в той час як значення AUC для циклоспорину збільшується 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 %.

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 лерканідипіну з іншими субстратами CYP 3A4, такими як терфенадин, астемізол, з антиаритмічними засобами класу III (аміодарон, квінідин). До одночасного застосування лерканідипіну 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 перевіряти артеріальний тиск. Одночасне застосування метопрололу (β -блокатор, який виводиться головним чином через печінку) з лерканідипіном не змінювало біодоступність метопрололу, у той час як біодоступність лерканідипіну зменшувалася на 50 %, що імовірно, пов'язано зі зменшенням печінкового кровотоку, яке спричинюється β -аденоблокаторами. Тому лерканідипін можна без застережень застосовувати із β -аденоблокаторами, але при цьому може знадобитися коригування його дози. Взаємодія з флуоксетином, інгібітором CYP 2D6 та CYP 3A4, показала 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 збільшитися біодоступність і антигіпертензивна дія лерканідипіну. Одночасне призначення лерканідипіну у дозі 20 мг та β -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 для пацієнтів, які одночасно застосовують дигоксин та

лерканідипін, треба ретельніше відстежувати можливі прояви інтоксикації дигоксином. Коли лерканідипін у дозі 20 мг одночасно застосовували із симвастатином у дозі 40 мг, показник AUC лерканідипіну змінювався незначно, тоді як показник AUC симвастантину збільшувався на 56 %, а показник AUC його активного метаболіту β-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.

Особливості застосування.

Треба бути особливо обережним при застосуванні лерканідипіну пацієнтам із синдромом слабкості синусового вузла, яким не імплантований кардіостимулятор. Хоча гемодинамічно контрольовані дослідження не виявили погіршення шлункової функції, при застосуванні препарату хворим 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 таким хворим 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 такі хворі переносять 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. Препарат протипоказано хворим із тяжкою дисфункцією печінки або хворим із тяжким порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв).

Пацієнтам, які застосовують препарат, 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.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування лерканідипіну у період вагітності або годування груддю протипоказане.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза для дорослих становить 10 мг (для чого застосовують препарат Торидип 10) 1 раз на добу, не менше ніж за 15 хвилин до їди; дозу можна підвищити до 20 мг (застосовуючи Торидип 20) залежно від індивідуальної чутливості пацієнта. Дозування встановлюється поступово, оскільки максимальна антигіпертензивна дія може проявитися через 2 тижні після початку лікування.

Торидип 20 можна приймати одночасно з 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. Коригування дози не потрібне, проте слід бути дуже обережним, починаючи лікування літньої людини.

Застосування при порушенні функції нирок або печінки. Слід бути особливо обережним, розпочинаючи лікування хворих із порушенням функції нирок або печінки слабкого та помірного ступеня тяжкості. Хоча рекомендоване дозування такі хворі переносять добре, збільшувати дозу до 20 мг на добу слід з обережністю. Антигіпертензивна дія препарату може посилюватись у хворих із порушенням функції печінки, тому може бути необхідне коригування дози. Торидип 20 протипоказано для застосування хворим із тяжким порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв) або з тяжким порушенням функції печінки.

Діти.

Застосування лерканідипіну дітям не рекомендується, оскільки відсутній клінічний досвід.

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 або втрати свідомості треба застосувати внутрішньовенне введення атропіну. 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, найбільш імовірно, що його концентрація у плазмі крові не є параметром, який відображає тривалість періоду ризику, а діаліз може бути неефективним.

Побічні реакції.

З боку імунної системи: гіперчутливість.

З боку психіки: сонливість.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення.

З боку серцево-судинної системи: стенокардія, тахікардія, посилене серцебиття, гіперемія, непритомність.

З боку травного тракту: нудота, біль в епігастрії, діарея, диспепсія, блювання.

З боку шкіри: висипання.

З боку кістково-м'язової системи: міалгія.

З боку сечовидільної системи: поліурія.

Загальні порушення: периферичні набряки, астенія, втомлюваність.

Після появи лерканідипіну на ринку у поодиноких випадках спостерігалися 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 пацієнтів із нападами стенокардії збільшується їх частота, тривалість та тяжкість. В окремих випадках може спостерігатися інфаркт міокарда. Лерканідипін, швидше за все, не впливає негативно на рівень цукру та ліпідів у крові.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток, вкритих плівковою оболонкою у блістері, по 3 блістери у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОРРЕНТ ФАРМАСЬЮТІКАЛС Лтд.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Індрад Планта, Вілл. Індрад, Талука Каді, Діст. Мехсана Гуджарат 382721, Індія.