

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лекалпин 10 mg филмирани таблетки  
Lecalpin 10 mg film-coated tablets

Лекалпин 20 mg филмирани таблетки  
Lecalpin 20 mg film-coated tablets

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	200 90333/34
Разрешение №	63833-7 01-11-2023
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекалпин 10 mg филмирани таблетки

Една филмирана таблетка съдържа 10 mg лерканидипин хидрохлорид (*lercanidipine hydrochloride*), еквивалентен на 9,4 mg лерканидипин (*lercanidipine*).

Лекалпин 20 mg филмирани таблетки

Една филмирана таблетка съдържа 20 mg лерканидипин хидрохлорид (*lercanidipine hydrochloride*), еквивалентен на 18,8 mg лерканидипин (*lercanidipine*).

Помощни вещества с известно действие:

Лекалпин 10 mg филмирани таблетки: 30 mg лактоза монохидрат.

Лекалпин 20 mg филмирани таблетки: 60 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Лекалпин 10 mg филмирани таблетки: жълти, кръгли, двойноизпъкнали с диаметър 6,5 mm филмирани таблетки, с делителна черта от едната страна, с надпис 'L' от другата страна.

Лекалпин 20 mg филмирани таблетки: розови, кръгли, двойноизпъкнали с диаметър 8,5 mm филмирани таблетки, с делителна черта от едната страна, с надпис 'L' от другата страна.

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Лекалпин филмирани таблетки е показан за лечение на лека до умерена есенциална хипертония.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е 10 mg перорално веднъж дневно най-малко 15 минути преди хранене; дозата може да бъде повишена до 20 mg в зависимост от индивидуалния отговор на пациента.



Титрирането на дозата трябва да се извършва постепенно, тъй като може да изминат около 2 седмици преди да се прояви максималният антихипертензивен ефект.

Някои пациенти, при които не се постига достатъчен контрол с едно антихипертензивно средство, могат да се повлияят благоприятно от добавянето на лерканидипин към терапия с бета-адрено блокери (атенолол), диуретик (хидрохлоротиазид) или инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (каптоприл или еналаприл).

Тъй като кривата доза-отговор е стръмна, с плато при дози между 20-30 mg, е малко вероятно ефикасността да се подобри от приложението на по-високи дози, докато същевременно нежеланите лекарствени реакции могат да се увеличат.

#### *Старческа възраст*

При пациенти в старческа възраст е необходимо специално внимание в началото на лечението, въпреки че фармакокинетичните данни и клиничният опит показват, че не се налага корекция на дозата.

#### *Педиатрична популация*

Лерканидипин не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години, поради липса на клиничен опит.

#### *Бъбречна или чернодробна недостатъчност*

При пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция в лека до умерена степен в началото на терапията е необходимо повишено внимание. Въпреки че обичайната препоръчителна доза може да се понася добре от тази подгрупа пациенти, повишаването на дозата до 20 mg дневно трябва да се извършва предпазливо. Антихипертензивният ефект може да се усили при пациенти с чернодробно увреждане, поради което трябва да се обмисли коригиране на дозата.

Лерканидипин е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане или при пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR < 30 ml/min), включително пациенти, провеждащи диализа (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### Начин на приложение

##### Перорално приложение

Таблетките трябва да се приемат с вода най-малко 15 минути преди хранене, за предпочитане преди закуска.

Този продукт не трябва да се прилага едновременно с грейпфрут или сок от грейпфрут (вж. точки 4.3 и 4.5).

#### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Обструкция на изхода на лявата камера
- Нелекувана застойна сърдечна недостатъчност
- Нестабилна ангина пекторис
- До 1 месец след инфаркт на миокарда
- Тежко чернодробно увреждане
- Тежко бъбречно увреждане (GFR < 30 ml/min), включително пациенти, провеждащи диализа;
- Едновременен прием с:
  - мощни инхибитори на СYP3A4 (вж. точка 4.5)
  - циклоспорин (вж. точка 4.5)
  - грейпфрут или сок от грейпфрут (вж. точка 4.5)



#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### *Синдром на болния синусов възел*

Необходимо е специално внимание при употребата на лерканидипин при пациенти със синдром на болния синусов възел (ако не им е поставен пейсмейкър).

##### *Дисфункция на лявата камера*

При пациенти с дисфункция на лявата камера също е необходимо повишено внимание, въпреки че хемодинамични контролирани проучвания не показват увреждане на левокамерната функция.

##### *Исхемична болест на сърцето*

Предполага се, че някои краткочействащи дихидропиридинови са свързани с повишен сърдечно-съдов риск при пациенти с исхемична болест на сърцето. Въпреки че лерканидипин е дългодействащ, при тези пациенти е необходимо повишено внимание.

Някои дихидропиридинови в редки случаи могат да доведат до прекордиална болка или ангина пекторис. Много рядко при пациентите с предшестваща ангина пекторис се наблюдава увеличена честота, продължителност или тежест на тези пристъпи.

Могат да се наблюдават и изолирани случаи на инфаркт на миокарда (вж. точка 4.8).

##### *Употреба при увредена бъбречна или чернодробна функция*

При пациенти с леко до умерено бъбречно или чернодробно увреждане се изисква специално внимание в началото на лечението. Въпреки че обичайната препоръчителна доза от 10 mg дневно може да се понесе добре, повишаването до 20 mg дневно трябва да се извършва с повишено внимание.

Антихипертензивният ефект може да се усили при пациенти с чернодробно увреждане и следователно трябва да се обмисли коригиране на дозата.

Лерканидипин е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно или бъбречно увреждане (GFR < 30 ml/min) (вж. точка 4.2), включително пациенти, провеждащи хемодиализа (вж. точки 4.2 и 4.3).

##### *Перитонеална диализа*

Лерканидипин се свързва с помътняване на перитонеалния диализат при пациенти на перитонеална диализа. Помътняването се дължи на повишена концентрация на триглицериди в перитонеалния диализат. Механизмът не е известен, но мътността започва да намалява скоро след спирането на лерканидипин. Това е важен признак за разпознаване, тъй като мътният перитонеален диализат може да бъде погрешно възприет като инфекциозен перитонит, с последваща ненужна хоспитализация и емпирично приложение на антибиотици.

##### *CYP3A4 индуктори*

Индукторите на CYP3A4, като антиконвулсанти (например фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин) и рифампицин, могат да понижат плазмените концентрации на лерканидипин, поради което ефикасността на лерканидипин може да бъде по-слаба от очакваната (вж. точка 4.5).

##### *Алкохол*

Консумацията на алкохол трябва да се избягва, тъй като може да потенцира ефекта на вазодилатиращите антихипертензивни средства (вж. точка 4.5).

##### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на лерканидипин при деца на възраст до 18 години не са установени.



#### Помощни вещества

##### *Лактоза монохидрат*

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

##### *Натрий*

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### Противопоказания за едновременна употреба

##### *Инхибитори на CYP3A4*

Известно е, че лерканидипин се метаболизира от ензима CYP3A4, поради което едновременно прилаганите инхибитори на CYP3A4 могат да окажат влияние върху метаболизма и елиминирането на лерканидипин.

В проучване за взаимодействия със силния CYP3A4 инхибитор кетоконазол се наблюдава значително повишение на плазмените концентрации на лерканидипин (15-кратно повишение на AUC и 8-кратно повишение на  $C_{max}$  за енантиомера S-лерканидипин).

Трябва да се избягва едновременното приложение на лерканидипин и инхибитори на CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, ритонавир, еритромицин, тролеандомицин, кларитромицин) (вж. точка 4.3).

##### *Циклоспорин*

След едновременно приложение на лерканидипин с циклоспорин се наблюдават повишени плазмени концентрации и на двете активни вещества. В проучване, проведено при млади здрави доброволци е установено, че когато циклоспорин се прилага 3 часа след прием на лерканидипин, плазмените концентрации на лерканидипин не се променят, докато AUC на циклоспорин се повишава с 27%. При едновременното приложение на лерканидипин и циклоспорин, обаче, плазмените концентрации на лерканидипин се повишават 3-кратно и AUC на циклоспорин се повишава с 21%. Циклоспорин и лерканидипин не трябва да се прилагат едновременно (вж. точка 4.3).

##### *Грейпфрут или сок от грейпфрут*

Подобно на другите дихидропиридинови, грейпфрутът или сокът от грейпфрут потискат метаболизма на лерканидипин, вследствие на което системната му бионаличност се повишава и хипотензивният ефект се усилва. Лерканидипин не трябва да се приема едновременно с грейпфрут или със сок от грейпфрут (вж. точка 4.3).

##### Едновременна употреба не се препоръчва

##### *Индуктори на CYP3A4*

Едновременното приложение на лерканидипин с индуктори на CYP3A4, като антиконвулсанти (например фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин) и рифампицин, изисква повишено внимание, тъй като антихипертензивният ефект може да се отслаби, и артериалното налягане трябва да се мониторира по-често от обикновено (вж. точка 4.4).

##### *Алкохол*

Консумацията на алкохол трябва да се избягва, тъй като може да потенцира ефекта на вазодилатиращите антихипертензивни лекарства (вж. точка 4.4).

##### Предпазни мерки, включващи корекция на дозата

##### *Субстрати на CYP3A4*

Необходимо е повишено внимание, когато лерканидипин се предписва едновременно с други субстрати на CYP3A4, като терфенадин, астемизол, антиаритмични лекарства клас III, като амиодарон, хинидин, соталол.



### *Мидазолам*

Когато се прилага в доза от 20 mg едновременно с мидазолам перорално на доброволци в старческа възраст, абсорбцията на лерканидипин се повишава (с около 40%), а скоростта на абсорбцията се забавя ( $t_{max}$  се удължава от 1,75 до 3 часа). Концентрациите на мидазолам не се променят.

### *Метопролол*

Когато лерканидипин се прилага едновременно с метопролол – бета-блокери, който се елиминира главно през черния дроб бионаличността на метопролол не се променя, докато тази на лерканидипин се понижава с 50%. Този ефект може да се дължи на намаляването на чернодробното кръвоснабдяване, причинено от бета-блокерите, поради което може да се наблюдава и при други лекарства от този клас. Следователно лерканидипин може безопасно да се прилага едновременно с бета-адренорецепторни блокери, но може да е необходимо дозата да се коригира.

### *Дигоксин*

При едновременното приложение на 20 mg лерканидипин на пациенти, лекувани продължително с бета-метилдигоксин няма данни за фармакокинетични взаимодействия. Наблюдава се средно повишаване на  $C_{max}$  на дигоксин с 33%, докато AUC и бъбречният клирънс не се променят статистически значимо. Пациенти, които провеждат едновременно лечение с дигоксин, трябва да бъдат внимателно проследявани за клинични признаци на дигоксинова токсичност.

### **Едновременно приложение с други лекарствени продукти**

#### *Флуоксетин*

Проучване за взаимодействие с флуоксетин (инхибитор на CYP2D6 и CYP3A4), проведено при доброволци на възраст  $65 \pm 7$  години (средно  $\pm$  стандартно отклонение), не показва клинично значими промени във фармакокинетиката на лерканидипин.

#### *Циметидин*

Едновременното приложение на 800 mg циметидин дневно не води до значителни промени в плазмените концентрации на лерканидипин. При по-високи дози обаче, е необходимо внимание, тъй като може да се увеличат бионаличността и да се усилва хипотензивният ефект на лерканидипин.

#### *Симвастатин*

Когато доза от 20 mg лерканидипин се прилага многократно с 40 mg симвастатин, AUC на лерканидипин не се променя значително, докато AUC на симвастатин се повишава с 50%, а на активния му метаболит  $\beta$ -хидроксиацид с 28%. Малко вероятно е тези промени да са от клинично значение. Не се очаква взаимодействие, когато лерканидипин се прилага сутрин, а симвастатин – вечер, както е показано за този вид лекарства.

#### *Диуретици и ACE-инхибитори*

Лерканидипин се прилага безопасно с диуретици и ACE-инхибитори.

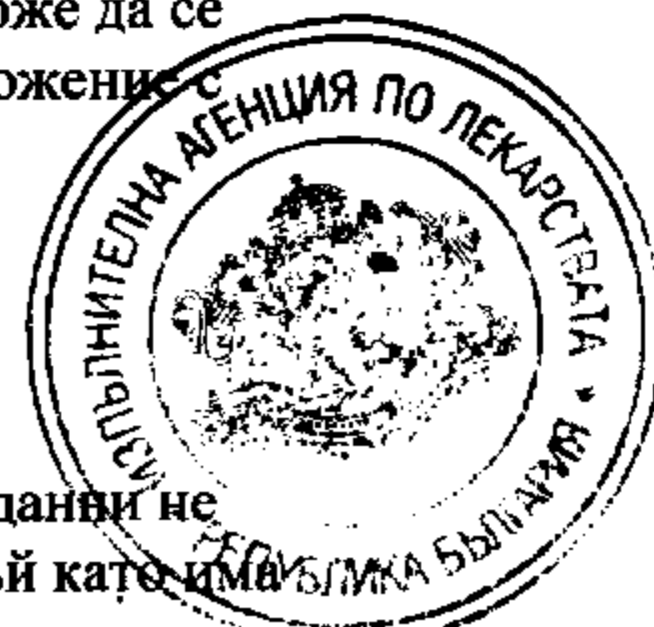
#### *Други лекарства, повлияващи кръвното налягане*

Както при всички антихипертензивни лекарства, при едновременно прилагане на лерканидипин с други лекарства, повлияващи кръвното налягане, като алфа-блокери за лечение на симптоми от страна на пикочните пътища, трициклични антидепресанти, невролептици, може да се наблюдава повишен хипотензивен ефект. От друга страна едновременното приложение с кортикостероиди може да доведе до намаляване на хипотензивния ефект.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### **Бременност**

Няма данни за употребата на лерканидипин при бременни жени. Неклиничните данни не предоставят доказателства за тератогенен ефект при животни (вж. точка 5.3). Тъй като има



данни, че други дихидропиридинови съединения са тератогенни при животни, лерканидипин не трябва да се прилага по време на бременност или при жени в детеродна възраст, освен в случаите, когато използват ефективна контрацепция.

#### Кърмене

Не е известно дали лерканидипин или метаболитите му се излъчват в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените и кърмачетата. Лерканидипин не трябва да се приема по време на кърмене.

#### Фертилитет

Няма клинични данни за употребата на лерканидипин. Съобщавани са обратими биохимични промени в главата на сперматозоните, които могат да нарушат оплождането при някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали. В случаи на неуспешно повторно *in vitro* оплождане и ако няма друго обяснение за това, трябва да се има предвид, че причината за това може да са блокерите на калциевите канали.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Лекалпин повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това е необходимо повишено внимание, тъй като могат да настъпят замаяване, астения, умора и в редки случаи сънливост.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на лерканидипин, когато се прилага в доза от 10-20 mg веднъж дневно е оценена в двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични проучвания (при 1 200 пациента, приемащи лерканидипин и 603 пациента, приемащи плацебо) и при активно-контролирани и неконтролирани дългосрочни клинични изпитвания при общо 3 676 пациенти с хипертония, приемащи лерканидипин.

Най-често съобщаваните нежелани реакции в клиничните изпитвания и в постмаркетинговия опит са: периферен оток, главоболие, зачервяване, тахикардия и палпитации.

##### Нежелани лекарствени реакции в табличен вид

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени по време на клинични проучвания и от постмаркетинговия опит в световен мащаб, за които има възможна причинно-следствена връзка, са представени в таблицата, според MedDRA класификацията по органи и системи и подредени по честота: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота наблюдаваните нежелани реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността.

Системо-органен клас по MedDRA	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замаяност	Сомнолентност Синкоп	
Сърдечни нарушения	Тахикардия Палпитации		Стенокардия	
Съдови нарушения	Зачервяване	Хипотония		
Стомашно-		Диспепсия	Повръщане	Хипертрофия



чревни нарушения		Гадене Болки в горната част на корема	Диария	на венците <sup>1</sup> Мътност на перитонеалния диализат <sup>1</sup>
Хепатобилиарни нарушения				Повишени трансминази в серума <sup>1</sup>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив Пруритус	Уртикария	Ангиедем <sup>1</sup>
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Полиурия	Полакиурия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Периферен оток	Астения Умора	Болка в областта на гърдите	

<sup>1</sup> спонтанни съобщения за нежелани лекарствени реакции от постмаркетинговия опит в световен мащаб

#### Описание на избрани нежелани реакции

При плацебо-контролирани клинични проучвания честотата на периферния оток е 0,9% при лерканидипин 10-20 mg и 0,83% при плацебо. Тази честота достига 2% в общата популация на проучването, включително дългосрочни клинични проучвания.

Лерканидипин не повлиява неблагоприятно нивата на кръвната захар или серумните липиди. Някои дихидропиридинови могат рядко да доведат до прекордиална болка или ангина пекторис. Много рядко при пациенти с предшестваща ангина пекторис може да се увеличи честотата, продължителността или тежестта на стенокардните пристъпи. Може да се наблюдават изолирани случаи на миокарден инфаркт.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### **4.9 Предозиране**

В постмаркетинговия опит с лерканидипин има съобщени случаи на предозиране в диапазон от 30-40 mg до 800 mg, включително съобщения за опит за самоубийство.



## Симптоми

Както при другите дихидропиридинови препарати, предозирането с лерканидипин води до прекомерна периферна вазодилатация с изразена хипотония и рефлехторна тахикардия. Въпреки това, при много високи дози периферната селективност може да не се прояви, което предизвиква брадикардия и отрицателен инотропен ефект. Най-честите НЛР, свързани със случаи на предозиране, са хипотония, замаяност, главоболие и палпитации.

## Лечение

Клинично значимата хипотония изисква активна сърдечно-съдова подкрепа, включваща често проследяване на сърдечната и дихателната функция, повдигане на крайниците и проследяване на обема на циркулиращите течности и отделянето на урина. Като се има предвид продължителния фармакологичен ефект на лерканидипин е от съществено значение сърдечно-съдовият статус на пациента да бъде наблюдаван най-малко за 24 часа. Тъй като продуктът се свързва във висока степен с протеините, диализата вероятно няма да бъде ефективна. Пациентите, при които се очаква умерена до тежка интоксикация, трябва да се наблюдават при специализирани условия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Селективни блокери на калциевите канали с предимно съдово действие – Дихидроперидинови производни, АТС код: C08CA13

#### Механизъм на действие

Лерканидипин е калциев антагонист от групата на дихидропиридините и инхибира трансмембрания инфлукс на калция в сърдечния мускул и гладката мускулатура. Механизмът на неговото антихипертензивно действие се дължи на директен релаксиращ ефект върху съдовата гладка мускулатура, като по този начин понижава общата периферна резистентност.

#### Фармакодинамични ефекти

Въпреки краткия си фармакокинетичен плазмен полуживот, лерканидипин има продължително антихипертензивно действие поради високия мембранен разпределителен коефициент и е лишен от отрицателен инотропен ефект поради висока съдова селективност.

Тъй като предизвиканата от лерканидипин вазодилатация настъпва постепенно, рядко се наблюдава рязка хипотония с рефлехторна тахикардия при пациенти с хипертония.

Подобно на другите асиметрични 1,4-дихидропиридинови препарати, антихипертензивното действие на лерканидипин се дължи главно на неговия (S)-енантиомер.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Клиничната ефикасност и безопасност на лерканидипин в доза от 10-20 mg веднъж дневно е оценена в двойно-сляпо, плацебо контролирано клинично проучване (при 1 200 пациенти, приемащи лерканидипин и 603 пациенти, приемащи плацебо) и при активно-контролирано и неконтролирано дългосрочно клинично проучване на общо 3 676 пациенти с хипертония. Повечето клинични проучвания са проведени при пациенти с лека до умерена есенциална хипертония (включително пациенти в старческа възраст и диабетици), получаващи лерканидипин самостоятелно или в комбинация с АСЕ-инхибитори, диуретици или бета блокери.

В допълнение към клиничните проучвания, проведени в подкрепа на терапевтичните показания, едно малко, неконтролирано, но рандомизирано проучване на пациенти с тежка хипертония (средно  $\pm$  стандартно отклонение на диастолично артериално налягане  $114,5 \pm 3,7$  mmHg) показва, че кръвното налягане се нормализира при 40% от 25 пациенти, провели лечение с доза от 20 mg еднократно дневно и при 56% от 25 пациенти, проведени





лечение с 10 mg лерканидипин два пъти дневно. В двойно-сляпо, рандомизирано, контролирано изпитване спрямо плацебо при пациенти с изолирана систолна хипертония, лерканидипин ефикасно понижава систолното кръвно налягане от средни начални стойности  $172,6 \pm 5,6$  mmHg до  $140,2 \pm 8,7$  mmHg.

#### Педиатрична популация

Не са проведени клинични проучвания при педиатрична популация.

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Абсорбция

Лерканидипин се абсорбира напълно след перорално приложение на 10-20 mg и максималните плазмени концентрации от порядъка на  $3,30$  ng/ml  $\pm$   $2,09$  стандартно отклонение и  $7,66$  ng/ml  $\pm$   $5,90$  стандартно отклонение съответно, настъпват около 1,5-3 часа след дозиране.

Двата енантиомера на лерканидипин показват сходен профил на плазмените концентрации: времето до достигане на максимална плазмена концентрация е сходно, максималните плазмени концентрации и AUC са средно с 1,2 пъти по-високи за (S) енантиомера и времето на полуживот на двата енантиомера е сходно. Не се наблюдава *in vivo* интерконверсия на енантиомерите.

Поради високия метаболизъм при първо преминаване (first pass), абсолютната бионаличност на перорално приложения лерканидипин след хранене е около 10%, въпреки че се понижава до 1/3, когато се прилага на здрави доброволци на гладно.

Пероралната бионаличност на лерканидипин се повишава 4-кратно, когато лерканидипин се приема до 2 часа след консумация на храна с високо съдържание на мазнини, поради което лерканидипин трябва да се приема преди хранене.

#### Разпределение

Разпределението от плазмата в тъканите и органите е бързо и пълно.

Степента на свързване на лерканидипин със серумните протеини надвишава 98%. Тъй като стойностите на плазмените протеини се понижават при пациенти с тежко нарушение на бъбречната или чернодробна функция, свободната фракция на лекарството може да се увеличи.

#### Биотрансформация

Лерканидипин се метаболизира екстензивно от CYP3A4; не се открива непроменено лекарство в урината или фекалиите. Той се превръща главно в неактивни метаболити и около 50% от дозата се екскретира в урината.

Опитите *in vitro* с микрозоми на човешки черен дроб показват, че лерканидипин в известна степен инхибира CYP3A4 и CYP2D6 при концентрации съответно 160 и 40 пъти по-високи от максималните, които се достигат след приложение на доза от 20 mg.

Освен това проучванията за взаимодействия при хора показват, че лерканидипин не променя плазмените концентрации на мидазолам – типичен субстрат на CYP3A4 или на метопролол – типичен субстрат на CYP2D6. По тази причина не се очаква инхибиране на биотрансформацията на лекарства, метаболизирани от CYP3A4 и CYP2D6 от лерканидипин в терапевтични дози.

#### Елиминиране

Елиминирането настъпва главно при биотрансформация.

Средният терминален елиминационен полуживот се изчислява на 8-10 часа, а терапевтичното действие продължава 24 часа поради свързването във висока степен с липидната мембрана. При многократно приложение не се наблюдава кумулиране.



### Линейност/нелинейност

Пероралното приложение на лерканидипин води до плазмени концентрации на лерканидипин, които не са директно зависими от дозата (нелинейна кинетика). След приложение на 10, 20 или 40 mg, наблюдаваните максимални плазмени концентрации са в съотношение 1:3:8; площта под кривата плазмена концентрация/време е в съотношение 1:4:18, което показва прогресивно насищане на метаболизма на първо преминаване. Съответно, бионаличността се увеличава с повишаване на дозата.

### Старческа възраст, с бъбречна и чернодробна недостатъчност

При пациенти в старческа възраст и при пациенти с лека до умерена бъбречна дисфункция или леко до умерено чернодробно увреждане, фармакокинетиката на лерканидипин е подобна на тази, която се наблюдава при общата популация пациенти; пациентите с тежко нарушение на бъбречната функция или пациенти на диализа показват по-високи концентрации (около 70%) на лекарството. При пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане, системната бионаличност на лерканидипин се повишава, тъй като лекарството обикновено се метаболизира екстензивно в черния дроб.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност.

Фармакологичните проучвания за безопасност при животни не показват ефекти върху вегетативната нервна система, централната нервна система или върху стомашно-чревната функция при прилагане на антихипертензивни дози.

Клинично значимите ефекти, наблюдавани при продължителни изпитвания върху плъхове и кучета, са свързани директно или индиректно с познатите ефекти на високите дози калциеви антагонисти, отразяващи предимно прекомерно фармакодинамично действие.

Лерканидипин не е генотоксичен и не показва данни за карциногенен риск.

Фертилитета и общата репродуктивност при плъхове не се влияят от лечението с лерканидипин.

Няма данни за тератогенен ефект при плъхове и зайци; все пак при плъхове приложението на лерканидипин във високи дози води до пре- и постимплантационни загуби и забавяне на развитието на плода.

Лерканидипин хидрохлорид, прилаган във високи дози (12 mg/kg/дневно) по време на раждане, предизвиква дистоция.

Разпределението на лерканидипин и/или неговите метаболити при бременни животни и екскрецията им в кърмата не са изследвани.

Метаболитите не са изследвани отделно в изпитвания за токсичност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

*Таблетно ядро:*

Магнезиев стеарат

Повидон (К-29/32)

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Лактоза монохидрат



Микрокристална целулоза

*Филмово покритие:*

Лекалпин 10 mg филмирани таблетки

Макрогол 3350

Частично хидролизиран поливинилов алкохол

Талк

Титанов диоксид (E 171)

Жълт железен оксид (E 172)

Лекалпин 20 mg филмирани таблетки

Макрогол 3350

Частично хидролизиран поливинилов алкохол

Талк

Титанов диоксид (E 171)

Жълт железен оксид (E 172)

Червен железен оксид (E 172)

## 6.2 Несъвместимости

Неприложимо

## 6.3 Срок на годност

Опаковка за блистери

3 години

Опаковка за таблетки

3 години

## 6.4 Специални условия на съхранение

Al/PVC/PVDC блистер: Да се съхранява под 30°C в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Опаковка за таблетки (HDPE), затворена с полиетиленова капачка: Да се съхранява в оригиналната опаковка, плътно затворена, за да се предпази от влага.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер – фолио (Al/PVC/PVDC))

Опаковка за таблетки (HDPE), затворена с полиетиленова капачка.

*Опаковки:*

Блистери (Al/PVC/PVDC):

Лекалпин 10 mg филмирани таблетки: 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98, 100 филмирани таблетки

Лекалпин 20 mg филмирани таблетки: 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98, 100 филмирани таблетки

Опаковка за таблетки:

Лекалпин 10 mg филмирани таблетки: 100 филмирани таблетки

Лекалпин 20 mg филмирани таблетки: 100 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.



## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Нидерландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекалпин 10 mg филмирани таблетки: № 20090333  
Лекалпин 20 mg филмирани таблетки: № 20090334

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 13.07.2009 г.  
Дата на последно подновяване: 09.12.2014 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

