

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лерканикон 10 mg филмирани таблетки
Lercanicon 10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Лерканикон 10 mg филмирани таблетки: жълти, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки с делителна черта от едната страна и гладки от другата.

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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

Титрирането на дозата трябва да става постепенно, защото може да са необходими 2 седмици докато се прояви максималния антихипертензивен ефект на лекарството.

Някои пациенти, при които не се постига достатъчен контрол с монотерапия с едно антихипертензивно средство, могат да се повлияят благоприятно от добавянето на лерканидипин към терапия с бета-адренорецепторен блокер (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, малко вероятно е ефикасността да се подобри от приложението на по-високи дози, като същевременно нежеланите лекарствени реакции могат да се увеличат.

Пациенти в старческа възраст

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рев. №	2017-0183
Разрешение №	B 6 / MK MB - 58317
Одобрение №	16-03-2022



Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на лерканидипин при деца и юноши под 18 години поради липсата на клиничен опит.

Бъбречна или чернодробна недостатъчност

Необходимо е повишено внимание при лечение на пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция в лека до умерена степен. Макар че обичайната препоръчвана доза може да се понася добре от тази група пациенти, увеличението на дозата до 20 mg дневно трябва да става предпазливо. Антихипертензивният ефект може да се засили при пациенти с чернодробно увреждане и затова трябва да се помисли за корекция на дозата.

Не се препоръчва употребата на лерканидипин при пациенти с тежко чернодробно увреждане или с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).

Начин на приложение:

За перорално приложение.

Таблетките трябва да се приемат с вода най-малко 15 минути преди хранене. Този лекарствен продукт не трябва да се приема със сок от грейпфрут (вж. точки 4.3 и 4.5).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към лерканидипин, към някой дихидропиридин или към някое от помощните вещества, изброени в т. б.1;
- Обструкция на изхода на лявата камера;
- Нелекувана застойна сърдечна недостатъчност;
- Нестабилна ангина пекторис;
- До един месец след инфаркт на миокарда;
- Тежко бъбречно или чернодробно увреждане;
- Едновременен прием с:
 - o мощни инхибитори на СYP3A4 (виж точка 4.5);
 - o циклоспорин (виж точка 4.5);
 - o сок от грейпфрут (виж точка 4.6);
- Бременност и кърмене (виж точка 4.6);
- Жени в детеродна възраст, освен ако не се използва ефективна контрацепция.

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).

Левокамерна дисфункция и исхемична болест на сърцето.

Макар че хемодинамични контролирани изпитвания не показват увреждане на вентрикуларната функция, необходимо е внимание при пациенти с дисфункция на лявата камера. Предполага се, че някои краткодействащи дихидропиридинови се свързват с повишен сърдечно-съдов риск при пациенти с исхемична болест на сърцето. Макар че лерканидипин е дългодействащ, необходимо е повишено внимание при тези пациенти.

Ангина пекторис

Някои дихидропиридинови могат в редки случаи да доведат до прекордиална болка или ангина пекторис. Много рядко при пациентите с предшестваща ангина пекторис се наблюдава увеличаване на честота, продължителност или тежест на тези пристъпи. Могат да се наблюдават и изолирани случаи на инфаркт на миокарда (виж точка 4.8).



Приложение при нарушена бъбречна или чернодробна функция

Необходимо е специално внимание, когато започва лечението при пациенти с лека до умерена бъбречна или чернодробна дисфункция. Макар че обичайната препоръчвана доза може да се понася добре от тази група пациенти, увеличението на дозата до 20 mg дневно трябва да става предпазливо. Антихипертензивният ефект може да се засили при пациенти с чернодробно увреждане и затова трябва да се помисли за корекция на дозата.

Не се препоръчва употребата на лерканидипин при пациенти с тежко чернодробно увреждане или с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (виж точка 4.2).

Индуктори на CYP3A4

Индукторите на CYP3A4 като антиконвулсанти (например фенитоин, карбамазепин) и рифампицин могат да понижат плазмените нива на лерканидипин и по този начин ефикасността на лерканидипин ще бъде по-малка от очакваната (виж точка 4.5).

Алкохол

Необходимо е да се избягва консумацията на алкохол, тъй като той може да потенцира ефекта на вазодилатиращите антихипертензивни лекарства (виж точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Метаболитни взаимодействия

Известно е, че лерканидипин се метаболизира от CYP3A4 ензим и затова инхибиторите и индукторите на CYP3A4 прилагани едновременно могат да взаимодействат с метаболизма и елиминирането на лерканидипин.

Инхибитори на CYP3A4

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

Едно проучване за взаимодействия със силен инхибитор на CYP3A4 показва значително повишение на плазмените нива на лерканидипин (15-кратно повишение на AUC (площта под кривата) и 8-кратно повишение на C_{max} за енантиомера S-лерканидипин).

Циклоспорин

Циклоспорин и лерканидипин не трябва да се прилагат едновременно (вж.точка 4.3).

След едновременно приложение се наблюдават повишени плазмени нива както на лерканидипин, така и на циклоспорин. Едно проучване сред млади здрави доброволци показва, че ако циклоспорин се прилага 3 часа след приема на лерканидипин, плазмените нива на лерканидипин не се променят, докато AUC на циклоспорин се повишава с 27%. Едновременното приложение на лерканидипин и циклоспорин, обаче е довело до 3-кратно повишение на плазмените нива на лерканидипин и повишение с 21% на AUC на циклоспорин.

Сок от грейпфрут

Лерканидипин не трябва да се приема със сок от грейпфрут (вж.точка 4.3).

Подобно на другите дихидропиридинови, лерканидипин е чувствителен към инхибирането на метаболизма от сока от грейпфрут, като неговата системна бионаличност се покачва и хипотензивният ефект се засилва.

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 абсорбция намалява (t_{max} се забавя от 1.75 до 3 часа). Концентрациите на мидазолам не се променят.



Субстрати на CYP3A4

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

Индуктори на CYP3A4

Едновременното приложение на лерканидипин с индуктори на CYP3A4, като антиконвулсанти (например фенитоин, карбамазепин) и рифампицин, изисква повишено внимание, тъй като антихипертензивният ефект може да се намали и кръвното налягане трябва да се следи по-често от обикновено.

Метопролол

Когато лерканидипин се прилага едновременно с метопролол, бета-блокър, 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 чернодробния кръв оток, което се дължи на бета-блокърите и затова може да настъпи и с други лекарства от този клас. Следователно лерканидипин може безопасно да се прилага с бета-адренорецепторни блокери, но дозата ще трябва да се коригира.

Флуоксетин

Едно проучване за взаимодействия с (инхибитор на CYP2D6 и CYP3A4), проведено сред доброволци на възраст 65 ± 7 години (средно \pm стандартно отклонение) показва, че няма клинично значими промени във фармакокинетиката на лерканидипин.

Циметидин

Едновременното приложение на циметидин 800 mg дневно не води до значителни промени в плазмените нива на лерканидипин, но при по високи дози е необходимо повишено внимание, тъй като може да се увеличи бионаличността и хипотензивният ефект на лерканидипин.

Дигоксин

Едновременното приложение на 20 mg лерканидипин при пациенти, лекувани дългосрочно с b-метилдигоксин не дава доказателства за фармакокинетични взаимодействия. Здрави доброволци лекувани с дигоксин след дозиране с 20 mg лерканидипин прилаган на гладно, демонстрират средно повишение с 33% на дигоксин Стах, докато AUC и бъбречният клирънс не са били значително променени. Пациентите, лекувани едновременно с дигоксин, трябва да бъдат проследявани клинично за признаци на дигоксина токсичност.

Варфарин

Едновременното приложение на 20 mg лерканидипин на здрави доброволци на гладно не променя фармакокинетиката на варфарин.

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 AUC на активния му метаболит p-хидроксиацид с 28%. Тези промени вероятно не са клинично значими. Не се очаква взаимодействие, когато лерканидипин се прилага сутрин, а симвастатин вечер, както е показано за такова лекарство.

Диуретици и ACE-инхибитори

Лерканидипин се прилага безопасно с диуретици и ACE-инхибитори.

Алкохол

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



Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данните от употребата на лерканидипин при бременни жени са недостатъчни. Неклиничните данни не дават доказателство за тератогенен ефект при плъхове и зайци, и репродуктивната способност на плъховете не е била увредена. 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 ако не използват ефективна контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали лерканидипин или метаболитите му се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск при новородени и бебета. Лерканидипин е противопоказан при кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Няма налични клинични данни за лерканидипин. При някои пациенти, лекувани с блокери на йонните канали, са съобщавани обратими биохимични промени в главата на сперматозоидите, които могат да нарушат оплождането. В случаите, когато многократни опити за *in vitro* оплождане са неуспешни и когато не може да се намери друго обяснение, като причина трябва да се имат предвид блокерите на калциевите канали.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лерканидипин не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Все пак е необходимо повишено внимание, тъй като могат да настъпят замаяване, астения, умора и в редки случаи сънливост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честотата на нежеланите реакции се класифицира по следния начин:

Много чести: > 1/10

Чести: > 1/100 до < 1/10

Нечести: > 1/1 000 до < 1/100

Редки: > 1/10 000 до < 1/1 000

Много редки: < 1/10 000

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	Много редки	Свърхчувствителност
Нарушения на нервната система	Нечести	Главоболие, замаяване
	Редки	Сомнолентност
	Много редки	Синкоп
Сърдечни нарушения	Нечести	Тахикардия, палпитации
	Редки	Ангина пекторис
	Много редки	Болка в бъдния кош миокарден инфаркт хипотензия



Съдови нарушения	Нечести	Зачервяване
Стомашно-чревни нарушения	Редки	Абдоминална болка, диспепсия, диария, повръщане
	Много редки	Гингивална хиперплазия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Редки	Миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Редки	Полиурия
	Много редки	Често уриниране
Изследвания	Много редки	Обратимо повишение в серумните нива на чернодробните трансминази
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Редки	Астения, умора
	Нечести	Периферен оток

Лерканидипин не повлиява кръвната захар или серумните липидни нива.

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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

В постмаркетинговия период се съобщава за три случая на предозиране (150 mg, 280 mg и 800 mg лерканидипин съответно, погълнати в опит за самоубийство)

Дозово ниво	Признаци/Симптоми	Лечение	Резултат
150 mg + неопределено количество алкохол	Сънливост	Стомашна промивка Активен въглен	Възстановяване
280 mg + 5,6 mg моноксидин	Кардиогенен шок Тежка миокардна исхемия Бъбречна недостатъчност в лека степен	Високи дози катехоламини Фуросемид Дигиталис Парентерални плазмени заместители	Възстановяване



800 mg	Предизвикано повръщане Хипотония	Активен въглен Пургативи Допамин интравенозно	Възстановяване
--------	-------------------------------------	---	----------------

Предполага се, че предозирането води до прекомерна периферна вазодилатация с изявена хипотония и рефлексна тахикардия. В случай на тежка хипотония, брадикардия и загуба на съзнание, сърдечно-съдовите поддържащи мерки са от полза заедно с интравенозно приложение на атропин за овладяване на брадикардията.

Предвид продължителният фармакологичен ефект на лерканидипин, много е важно да се следи сърдечно-съдовия статус на предозирани пациенти в продължение на най-малко 24 часа. Няма информация за ползата от диализа. Тъй като активното вещество е високо липофилно, най-вероятно плазмените нива не са показателни за продължителността на рисковия период и диализата може да не бъде ефективна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективни блокери на калциевите канали с предимно съдово действие, дихидропиридинови деривати
АТСкод: C08CA13

Механизъм на действие

Лерканидипин е калциев антагонист от групата на дихидропиридините и инхибира трансмембрания инфлукс на калция в сърдечния мускул и гладките мускули. 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 си коефициент на мембранна преграда и е лишен от отрицателен инотропен ефект поради високата си съдова селективност.

Тъй като индуцираната от лерканидипин вазодилатация настъпва постепенно, рядко се наблюдава остра хипотония с рефлекторна тахикардия при пациенти с хипертония.

Подобно на другите асиметрични 1,4-дихидропиридинови, антихипертензивната активност на лерканидипин се дължи главно на неговия (8)-енантиомер.

Клинична ефикасност и безопасност

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 диастолично кръвно налягане 114.5 ± 3.7 mmHg) показва, че кръвното налягане се нормализира в 40% от 25 пациенти с 20 mg като еднократна дневна доза и в 56% от 25 пациенти с 10 mg лерканидипин два пъти дневно. В едно двойно-сляпо, рандомизирано, контролирано изпитване спрямо плацебо при пациенти с изолирани случаи на систолна хипертония, лерканидипин е бил ефикасен за понижаване на систолното кръвно налягане от средните начални стойности от 172.6 ± 5.6 mmHg до 140.2 ± 8.7 mmHg.



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

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

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

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

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

Разпределение

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

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

Метаболизъм

Лерканидипин се метаболизира основно от CYP3A4; не се открива непроменено лекарство в урината или фекалите. 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 демонстрират, че лерканидипин показва известна степен на инхибиране на CYP3A4 и CYP2D6 при съответно 160- и 40-пъти по-високи концентрации от тези, които се достигат при максимална плазмена концентрация след приложение на доза от 20 mg.

Освен това проучванията за взаимодействия при хора показват, че лерканидипин не променя плазмените нива 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.



Пациенти в старческа възраст, пациенти 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 нива (около 70%) на лекарството. При пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане, системната бионаличност на лерканидипин се повишава, тъй като лекарството обикновено се метаболизира напълно в черния дроб.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклинични данни не показват особен риск за хора въз основа на конвенционалните проучвания за фармакологична безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност.

Фармакологичните изпитвания при животни не показват ефекти върху автономната нервна система, централната нервна система или върху стомашно-чревната функция при антихипертензивни дози.

Клинично значимите ефекти, наблюдавани при продължителни изпитвания върху плъхове и кучета, са свързани директно или индиректно с познатите ефекти на високи дози калциеви антагонисти, отразяващи предимно фармакодинамична активност.

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

Фертилността 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 пост-имплантационни загуби и забавяне на развитието на плода.

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

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

Филмирани таблетки 10 mg:

Царевично нишесте

Натриев нишестен гликолат (Тип А)

Силициев диоксид, колоиден безводен

Микрокристална целулоза (pH 113)

Po10xamer 188

Натриев стеарилфумарат

Макрогол 6000

Хипромелоза бсps

Жълт железен оксид (E 172)

Титанов диоксид (E 171)



6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

В оригинална опаковка за предпазване от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Лерканикон 10 mg филмирани таблетки са опаковани в PVC/PVdC – алуминиеви блистери. Блистерите са опаковани в картонени кутии, съдържащи по 30 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ФАРМАКОНС АД
бул. „Пейо К. Яворов” № 44, ет.1
София 1164
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20170183

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

26 май 2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни 2021

