

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЗАНІДІП®
(ZANIDIP®)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить 10 мг лерканідипіну гідрохлориду (еквівалентно 9,4 мг лерканідипіну) або 20 мг лерканідипіну гідрохлориду (еквівалентно 18,8 мг лерканідипіну);

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна натрію крохмальгліколят (тип А) повідон К30, магнію стеарат;

оболонка для таблетки з дозуванням 10 мг: Опадри OY-SR-6497 (гіпромелоза, тальк, титану діоксид (E 171), макрогол 6000, заліза оксид жовтий (E 172));

оболонка для таблетки з дозуванням 20 мг: Опадри OF25077 (гіпромелоза, тальк, титану діоксид (E 171), макрогол 6000, заліза оксид червоний (E 172));

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки, що містять 10 мг лерканідипіну гідрохлориду – таблетки, вкриті плівковою оболонкою, жовтого кольору, круглідвоопуклі, з насічкою з одного боку;

таблетки, що містять 20 мг лерканідипіну гідрохлориду – таблетки, вкриті плівковою оболонкою, рожевого кольору, круглідвоопуклі, з насічкою з одного боку.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

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

Фармакокінетика.

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

Внаслідок високого метаболізму при первинному проходженні через печінку абсолютна біодоступність лерканідипіну, прийнятого пацієнтом після їди, становить приблизно 10 %, хоча вона зменшувалася до $\frac{1}{3}$ цього значення, якщо препарат застосовували здорові добровольці натще. Якщо препарат приймати не пізніше ніж через 2 години після вживання дуже жирної їжі, його біодоступність збільшується у 4 рази. Тому лерканідипін слід приймати до вживання їжі.

Розподіл з плазми крові у тканини та органи є швидким та обширним. Ступінь зв'язування лерканідипіну з білками сироватки перевищує 98 %. Вільна фракція препарату може збільшуватися у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок та печінки, оскільки при цьому зменшується рівень білка у плазмі крові. Лерканідипін екстенсивно метаболізується ізоферментом CYP3A4. Він переважно перетворюється у неактивні метаболіти, приблизно 50 % прийнятої дози виводиться із сечею. Елімінація проходить в основному шляхом біотрансформації. Середній період напіввиведення становить 8-10 годин, а терапевтична дія триває 24 години внаслідок високого ступеня зв'язування лерканідипіну з ліпідами клітинних мембран. При повторному застосуванні кумуляція не спостерігалась.

При пероральному застосуванні лерканідипіну його концентрація у плазмі крові не є прямо пропорційною до прийнятої дози (нелінійна кінетика). Після прийому 10 мг, 20 мг і 40 мг максимальні концентрації у плазмі крові, які спостерігалися, мали співвідношення 1:3:8, а площі під кривими залежності концентрації у плазмі крові від часу мали співвідношення 1:4:18, що вказує на поступове насичення метаболізму при першому проходженні. Таким чином, біодоступність лерканідипіну збільшується з підвищенням дози. Було показано, що фармакокінетика лерканідипіну у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів з дисфункцією нирок або печінки слабкого або середнього ступеня тяжкості схожа на таку, що спостерігається у загальній групі пацієнтів. У хворих із тяжким ступенем дисфункції нирок або у діалізозалежних хворих концентрації лікарських засобів були більш високими (приблизно 70 %). У хворих 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 лерканідипіну чи інших дигідропіридинів або до будь-якого компонента препарату;
- жінкам репродуктивного віку, якщо вони мають бажання завагітніти та не застосовують ефективну контрацепцію;
- обструкція судин, що виходять з лівого шлуночка;
- нелікована застійна серцева недостатність;
- нестабільна стенокардія;
- тяжка дисфункція печінки та нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);
- після інфаркту міокарда протягом 1 місяця;
- одночасне застосування з інгібіторами CYP 3A4, циклоспорином, грейпфрутовим соком.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лерканідипін метаболізується під дією ферменту CYP 3A4, тому інгібітори та індуктори цього ферменту, які приймають одночасно з лерканідипіном, можуть впливати на метаболізм та виведення лерканідипіну. Слід уникати одночасного застосування лерканідипіну з інгібіторами CYP 3A4 (з кетоконазолом, ітраконазолом, ритонавіром, еритроміцином або тролеандоміцином), оскільки це призводить до підвищення рівня лерканідипіну у плазмі крові.

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

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

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

Слід бути обережним при одночасному призначенні Занідіпу® з іншими субстратами CYP 3A4, такими як терфенадин, астемізол, антиаритмічними препаратами III класу, такими як аміодарон, хінідин. Індуктори CYP3A4, наприклад, протисудомні засоби (карбамазепін, фенітоїн) або рифампіцин знижують рівень лерканідипіну у плазмі крові, і у зв'язку з цим його антигіпертензивна дія знижується. У цих випадках рекомендовано частіший контроль рівня АТ.

Одночасне застосування Занідіпу® з метопрололом, b-блокатором, який виводиться переважно через

печінку, призводить до зменшення біодоступності Занідіпу® на 50 %, тому може бути потрібна корекція дози препарату. Біодоступність метопрололу не змінюється. Цей ефект може виникати внаслідок зменшення печінкового кровотоку, що спричиняється б-блокаторами, тому може зустрічатися з іншими препаратами цієї групи. Отже, Занідіп® можна призначати з б-адреноблокаторами, але при цьому може бути потрібне коригування дози.

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

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

Одночасне застосування 20 мг лерканідипіну хворим, які постійно приймають б-метилдигоксин, показало відсутність фармакокінетичної взаємодії. Одночасне застосування з дигоксином показало підвищення Стах дигоксину, але не в AUC (площа під кривою). Хворих, яким одночасно призначений дигоксин, слід ретельніше контролювати щодо ознак інтоксикації дигоксином.

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

Занідіп® можна застосовувати одночасно з діуретиками та інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту.

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

Особливості застосування.

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

Занідіп® можна застосовувати хворим літнього віку, але слід виявити обережність на початку лікування.

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

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

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

1 таблетка Занідіпу® з дозуванням 10 мг містить 30 мг лактози, 1 таблетка з дозуванням 20 мг містить 60 мг лактози, тому не слід застосовувати цей препарат при дефіциті лактази Лаппа, при галактоземії або при синдромі мальабсорбції глюкози/галактози.

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

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

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Найвні дані свідчать, що лерканідипін не виявляв тератогенного ефекту на тварин та не впливав на їх репродуктивну функцію. Однак через відсутність досвіду клінічного застосування у період вагітності або годування груддю та даних щодо тератогенного впливу інших дигідропіридинів у досліджах на тваринах препарат не рекомендовано застосовувати у період вагітності або жінкам репродуктивного віку, якщо вони мають бажання завагітніти та не застосовують ефективну контрацепцію.

Не виключений ризик проникнення лерканідипіну чи його метаболітів у грудне молоко.

Зважаючи на вищенаведену інформацію препарат протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

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

Малоймовірний вплив препарату на здатність керувати транспортним засобом або обслуговувати машини. Проте слід зважити на можливий розвиток запаморочення, слабкості, підвищеної втомлюваності, рідко – сонливості. При цих станах керування автотранспортом чи іншими механізмами протипоказане.

Спосіб застосування та дози.

Дорослим. Застосовувати внутрішньо. Рекомендована доза становить 10 мг 1 раз на добу, бажано вранці, не менше ніж за 15 хвилин до прийому їжі. Залежно від індивідуальної чутливості пацієнта дозу можна підвищити до 20 мг.

Підбір дози має бути поступовим, оскільки максимальна антигіпертензивна дія розвивається після 2 тижнів лікування.

Згідно з дослідженням залежності «доза-ефект» малоймовірно, що при підвищенні дози вище 20 мг на добу ефективність лікарського засобу збільшиться, у той самий час ризик зростання побічних ефектів збільшується.

Може бути запропоновано додавання Занідипу у схеми лікування зб-адреноблокаторами або діуретиками (гідрохлортіазид), або інгібіторами АПФ (каптоприл або еналаприл), пацієнтам, тиск яких адекватно не контролювався при монотерапії вказаними препаратами.

Діти.

Застосування препарату дітям не рекомендовано у зв'язку з відсутністю клінічного досвіду.

Передозування.

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

Симптоми. За аналогією з іншими дигідропіридинами, при передозуванні слід очікувати виникнення надмірної периферичної вазодилатації і помітної артеріальної гіпотензії та рефлекторної тахікардії.

Лікування. При тяжкій артеріальній гіпотензії, брадикардії та втраті свідомості необхідно призначити кардіоваскулярні препарати; при брадикардії необхідно ввести внутрішньовенно атропін. З точки зору подовженої фармакологічної дії лерканідипіну, у випадку передозування є необхідним нагляд за станом гемодинаміки таких пацієнтів щонайменше протягом 24 годин. Інформації щодо застосування діалізу немає. Беручи до уваги високу ліпофільність препарату, найбільш імовірно, що рівень у плазмі крові не є репрезентативним для визначення періоду ризику, і діаліз може бути неефективним.

Побічні реакції.

Побічні реакції спостерігалися приблизно в 1,8 % пацієнтів.

У нижченаведеній таблиці згідно з класифікацією MedDRA наведені побічні реакції, які, можливо, пов'язані із застосуванням препарату. Дані розташовані відповідно до частоти виникнення реакцій (нечасто, рідко, дуже рідко), у кожній групі реакції зазначені в порядку зниження проявів.

Згідно з даними клінічних досліджень, реакції, що зустрічалися найчастіше, це головний біль, запаморочення, периферичні набряки, тахікардія, посилене серцебиття, припливи, кожна з яких спостерігалася менше ніж у 1 % пацієнтів.

Класифікація MedDRA щодо впливу на системи і органи	Нечасто (>1/1000 до <1/100)	Рідко (>1/10000 до <1/1000)	Дуже рідко (<1/10000)
З боку імунної системи			підвищена чутливість
З боку нервової системи	головний біль, запаморочення	сонливість	непритомність
З боку серця	тахікардія, посилене серцебиття	стенокардія	
З боку судинної системи	припливи		
З боку шлунково-кишкового тракту		епігастральний біль, діарея, диспепсія, нудота, блювання	
З боку шкіри та її придатків		висипання	
З боку опорно-рухової системи, сполучної тканини і кісток		міалгія	
З боку нирок і сечовивідних шляхів		поліурія	
Загальні порушення та реакції у місці введення	периферичні набряки	астенія, підвищена втомлюваність	

Протягом періоду післяреєстраційного застосування повідомлялося про поодинокі небажані реакції (< 1 /10000 пацієнтів): гіпертрофічний гінгівіт, оборотне збільшення рівня печінкових трансаміназ у сироватці крові, артеріальна гіпотензія, збільшення частоти сечовиділення, біль у грудях. Застосування деяких дигідропіридинів може іноді призводити до прекордального болю або стенокардії, у виняткових випадках у пацієнтів зі стенокардією може збільшитися частота, тривалість або тяжкість нападів, можуть відзначатися ізольовані випадки інфаркту міокарда.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С, в оригінальній упаковці. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки, що містять 10 мг лерканідипіну гідрохлориду.

14 або 28, або 56, або 98 таблеток у блістерах у картонній коробці.

Таблетки, що містять 20 мг лерканідипіну гідрохлориду.

14 або 28, або 56, або 98 таблеток у блістерах у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Рекордаті Індастріа Хіміка е Фармасевтіка С.п.А.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

М. Чівіталі 1, 20148 Мілан, Італія.

Віа

Заявник. Рекордаті Аіленд Лтд.

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