



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Renovia® 10

Реновиа® 10



1. Търговско име на лекарствения продукт
Renovia® 10
Реновиа® 10

2. Количествен и качествен състав

Една таблетка съдържа 10 mg lercanidipine hydrochloride, което е еквивалентно на 9.4 mg lercanidipine.

За помощните вещества вж. т. 6.1.

3. Лекарствена форма

Филмирана таблетка.

Жълта, кръгла, боконвексна таблетка, с делителна черта от едната страна.

4. Клинични данни

4.1 Показания

Lercanidipine hydrochloride е показан за лечение на лека до умерена есенциална хипертония.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Препоръчителната доза е 10 mg перорално един път дневно, поне 15 минути преди хранене. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да се увеличи до 20 mg.

Дозата трябва да се титрира постепенно, защото за да се прояви максималният антихипертензивен ефект може да са необходими около 2 седмици.

Някои пациенти с незадоволителен контрол от един антихипертензивен лекарствен продукт, може да се повлияят благоприятно при прибавянето на lercanidipine към лечението с бета-блокери (atenolol), диуретик (hydrochlorothiazide) или инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (captopril или enalapril).

Тъй като кривата доза-отговор е стръмна с плато при дози между 20-30 mg, не се очаква по-добра ефективност при по-високи дози, но нежеланите ефекти могат да се увеличат.

Приложение в напреднала възраст

Въпреки че според фармакокинетичните данни и клиничния опит не се налага коригиране на дозата, при започване на лечението при пациенти в напреднала възраст е необходимо особено внимание.

Приложение при деца

Тъй като липсва клиничен опит при пациенти под 18 годишна възраст, приложението при деца за момента не се препоръчва.

Приложение при нарушена бъбречна и чернодробна функция

Необходимо е особено внимание при започване на лечението при пациенти с леко до умерено нарушена бъбречна и чернодробна функция. Въпреки че обичайната препоръчителна доза може да се понася от тези пациенти, увеличението на дозата до 20 mg дневно трябва да се осъществява внимателно. Антихипертензивният ефект може да се усили при пациенти с чернодробно увреждане и следователно е необходимо коригиране на дозата.

Lercanidipine hydrochloride не се препоръчва за употреба при пациенти с тежко нарушена чернодробна функция и при пациенти с тежко нарушена бъбречна функция (скорост на гломерулна филтрация, GFR < 30 ml/min).



4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към лекарственото вещество lercanidipine, към някой от другите дихидропиридинови или към някое от помощните вещества на лекарството;
- бременност и кърмене (вж. т. 4.6.);
- жени в детородна възраст, освен ако не се прилага ефективна контрацепция;
- обструкция на изхода на лявата камера;
- нелекувана застойна сърдечна недостатъчност;
- нестабилна ангина пекторис;
- тежко бъбречно или чернодробно увреждане;
- до един месец след инфаркт на миокарда;
- едновременно приложение на:
 - силни инхибитори на СYP3A4 (вж. т. 4.5);
 - циклоспорин (вж. т. 4.5);
 - сок от грейпфрут (вж. т. 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Необходимо е особено внимание при приложението на lercanidipine hydrochloride при пациенти със синдром на болния синусов възел (ако не е налице *in situ* пейсмейкър). Въпреки че хемодинамичните контролирани изпитвания не демонстрират нарушение на камерната функция, необходимо е внимание при пациенти с левокамерна дисфункция. Предполага се, че някои краткодействащи дихидропиридинови могат да бъдат свързани с повишен сърдечно-съдов риск при пациенти с исхемична болест на сърцето. Въпреки че lercanidipine hydrochloride е дългодействащ, при тези пациенти е необходимо внимание.

Някои дихидропиридинови рядко могат да доведат до прекордиална болка или ангина пекторис. Много рядко при пациенти с предшестваща ангина пекторис може да се проявят увеличение на честотата, продължителността и тежестта на стенокардните пристъпи. Могат да се наблюдават изолирани случаи на инфаркт на миокарда (вж. 4.8).

Приложение при нарушена бъбречна или чернодробна функция

Необходимо е особено внимание при започване на лечението при пациенти с леко до умерено нарушена бъбречна и чернодробна функция. Въпреки че обичайната препоръчителна доза може да се понася от тези пациенти, увеличението на дозата до 20 mg дневно трябва да се осъществява внимателно. Антихипертензивният ефект може да се усили при пациенти с чернодробно увреждане и следователно е необходимо коригиране на дозата.

Lercanidipine hydrochloride не се препоръчва за употреба при пациенти с тежко нарушена чернодробна функция и при пациенти с тежко нарушена бъбречна функция (GFR<30 ml/min) (вж. 4.2.)

Алкохолът трябва да се избягва, тъй като може да усили ефекта на вазодилатативните антихипертензивни лекарства (вж. 4.5).

Индукторите на СYP3A4, като антиконвулсанти (напр. phenytoin, carbamazepine) и rifampicin могат да намалят плазмените нива на lercanidipine и това да доведе до пониска ефективност на lercanidipine, в сравнение с очакваната (вж. 4.5.).

Една таблетка съдържа 30 mg lactose и поради това не трябва да се прилага при пациенти с Lapp лактазна недостатъчност, галактоземия или малабсорбционен синдром на глюкоза/галактоза.



4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Известно е, че lercanidipine се метаболизира от ензима CYP3A4 и поради това едновременното приложение на инхибитори и индуктори на CYP3A4 могат да повлияят метаболизма и елиминирането на lercanidipine.

Трябва да се избягва едновременното назначение на lercanidipine hydrochloride с инхибитори на CYP3A4 (напр. ketoconazole, itraconazole, ritonavir, erythromycin, troleanandomycin (вж 4.3).

Изпитване за взаимодействие със силен инхибитор на CYP3A4, ketokonazole, показва значително повишение на плазмените нива на lercanidipine (15 пъти повишение на площта под кривата AUC и 8 пъти повишение на максималната плазмена концентрация C_{max} за еутомера S-lercanidipine).

Cyclosporin и lercanidipine не трябва да се прилагат едновременно (вж. 4.3). При едновременно приложение се наблюдават повишени плазмени нива както на lercanidipine, така и на cyclosporin. Проучване при млади здрави доброволци показва, че ако cyclosporin се прилага 3 часа след прием на lercanidipine, плазмените нива на lercanidipine не се променят, докато AUC на cyclosporin се повишават с 27%. Едновременното приложение обаче на lercanidipine hydrochloride с cyclosporin води до 3 пъти увеличение на плазмените нива на lercanidipine и 21 % увеличение на AUC на cyclosporin.

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

Подобно на други дихидропиридины, lercanidipine е с метаболизъм, чувствителен към инхибиране от сок от грейпфрут с последващо повишение на системната бионаличност и усилване на хипотензивния ефект.

При едновременно перорално приложение на 20 mg lercanidipine с midazolam от доброволци в напреднала възраст, резорбцията на lercanidipine се увеличава (с около 40 %) и скоростта на резорбцията намалява (T_{max} намалява от 1.75 до 3 часа). Концетрациите на midazolam остават непроменени.

Необходимо е внимание при едновременното назначение на lercanidipine hydrochloride с други субстрати на CYP3A4, като terfenadine, astemizole, антиаритмици клас III, напр. amiodarone, quinidine.

Едновременното приложение на lercanidipine hydrochloride с индуктори на CYP3A4, като антиконвулсанти (напр. phenytoin, carbamazepine) и rifampicin трябва да се осъществява внимателно, тъй като антихипертензивният ефект може да бъде намален и кръвното налягане трябва да се измерва по-често от обичайното.

При едновременно приложение на lercanidipine hydrochloride с metoprolol, бета-блоккер, който се елиминира главно чрез черния дроб, бионаличността на metoprolol не се променя, докато бионаличността на lercanidipine намалява с 50 %. Този ефект може да се дължи на намаление на чернодробния кръвоток, причинен от бета-блоккерите и поради това може да се прояви и при други лекарства от тази група. Следователно lercanidipine може безопасно да се прилага заедно с бета-блокери, като е необходимо коригиране на дозата.

Проучване за взаимодействие с fluoxetine (инхибитор на CYP2D6 и CYP3A4), проведено при доброволци на възраст 65 ± 7 години (средно ± стандартно отклонение), не показва клинично значими промени във фармакокинетиката на lercanidipine.

Едновременното приложение на 800 mg cimetidine дневно не води до значителни промени в плазмените концентрации на lercanidipine. При по-високи дози обаче е



необходимо внимание, тъй като може да се увеличат бионаличността и да се усили хипотензивният ефект на lercanidipine.

Едновременното приложение на 20 mg lercanidipine при пациенти, лекувани продължително време с β -methyl digoxin, не демонстрира фармакокинетични взаимодействия. Здрави доброволци, лекувани с digoxin след приложение 20 mg lercanidipine на гладно, показват средно увеличение на C_{max} на digoxin с 33%, докато AUC и бъбречният клирънс не се променят сигнификантно. Пациенти с придружаващо лечение с digoxin трябва внимателно клинично да се проследяват за белези на дигиталисова интоксикация.

При едновременно многократно приложение на 20 mg lercanidipine с 40 mg simvastatin, AUC на lercanidipine не се променя сигнификантно, докато AUC на simvastatin се увеличава с 56%, а на активния му метаболит β -hydroxyacid - с 28%. Не се очаква тези промени да имат клинично значение. Не се очаква взаимодействие когато lercanidipine се приема сутрин, а simvastatin се прилага вечер, както се препоръчва за това лекарство.

Едновременното приложение на 20 mg lercanidipine на гладно при здрави доброволци не променят фармакокинетиката на warfarin.

Lercanidipine hydrochloride може да бъде безопасно прилаган с диуретици и АСЕ-инхибитори.

Алкохол трябва да се избягва, тъй като може да усили ефекта на вазодилатативните антихипертензивни лекарства (вж. 4.4).

4.6 Бременност и кърмене

Данните за lercanidipine не показват доказателства за тератогенен ефект при плъхове и зайци и репродуктивността при плъхове не се нарушава. Независимо от това, поради липса на клиничен опит с lercanidipine при бременност и кърмене и поради тератогенният ефект на други дихидропиридинови животни, lercanidipine hydrochloride не трябва да се прилага по време на бременност или при жени в детеродна възраст, освен ако не се прилага ефективна контрацепция. Поради високата липофилност на lercanidipine, може да се очаква излъчване в кърмата. Ето защо не трябва да се прилага при кърмене.

4.7 Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Клиничният опит показва, че е малко вероятно lercanidipine да наруши способността на пациента за шофиране и работа с машини. Въпреки това е необходимо внимание, защото понякога може да възникнат замаяност, астения, умора и рядко сънливост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежелани реакции се появяват при около 1,8 % от лекуваните пациенти.

Таблицата показва честотата на нежеланите лекарствени реакции, с поне вероятна причинно-следствена връзка, групирани според WHO-ART класификацията по органи и системи и подредени по честота (нечести, редки).

Както е показано в таблицата, най-често срещаните нежелани лекарствени реакции, съобщени от контролирани клинични проучвания са главоболие, замаяност, периферен оток, тахикардия, сърцебиене, зачервяване, като всяка от тях се проявява в по-малко от 1% от пациентите.



Нарушение на кожата и кожните придатъци	Редки (>1/10,000 <1/1000)	Обрив
Нарушения от страна на мускулно-скелетната система	Редки (>1/10,000 <1/1000)	Миалгия
Нарушения от страна на централната и периферната нервна система	Нечести (>1/1000 <1/100)	Главоболие, замаяност
Психични нарушения	Редки (>1/10,000 <1/1000)	Сънливост
Нарушения от страна на гастро-интестиналния тракт	Редки (>1/10,000 <1/1000)	Гадене, диспепсия, диария, коремна болка, повръщане
Общи сърдечно-съдови нарушения	Нечести (>1/1000 <1/100)	Периферен оток
Нарушения от страна на миокарда, ендокарда, перикарда и сърдечните клапи	Редки (>1/10,000 <1/1000)	Ангина пекторис
Нарушения на сърдечната честота и сърдечния ритъм	Нечести (>1/1000 <1/100)	Тахикардия, сърцебиене
Съдови (екстракардиални) нарушения	Нечести (>1/1000 <1/100)	Зачервяване
Нарушения на отделителната система	Редки (>1/10,000 <1/1000)	Полиурия
Организма като цяло – общи нарушения	Редки (>1/10,000 <1/1000)	Астения; умора

Постмаркетингови спонтанни съобщения информират за много редки (<1/10,000) нежелани ефекти: гингивална хипертрофия, обратимо повишение на серумните нива на чернодробните трансминази, хипотония, често уриниране и гръдна болка.

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.

Lercanidipine не повлиява кръвната захар или серумните липидни нива.

4.9 Предозиране

В постмаркетингови проучвания има съобщения за два случая на предозиране (съответно 150 mg и 280 mg lercanidipine, приложени с цел опит за самоубийство). При първия пациент се наблюдава сънливост и е направена стомашна промивка. При втория пациент се развива кардиогенен шок с тежка миокардна исхемия и лека бъбречна недостатъчност и е лекуван с високи дози катехоламини, фуросемид, дигиталис и парентерални плазмени заместители. И двамата пациента се възстановяват без последствия.

Подобно на другите дихидропиридинови, може да се очаква, че предозирането ще доведе до прекомерна периферна вазодилатация със значителна хипотония и рефлекторна тахикардия. В случай на тежка хипотония, брадикардия и загуба на съзнание се прилага поддържащо сърдечно-съдово лечение и интравенозно атропин за брадикардията.

Поради продължителният фармакологичен ефект на lercanidipine, при предозиране е много важно сърдечно-съдовата система на пациентите да се мониторира в продължение поне на 24 часа. Няма информация за ползата от диализата. Тъй като лекарството е високолипофилно, много е вероятно плазмените



нива да не са показателни за продължителността на рисковия период и диализата може да не е ефективна.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективни блокери на калциевите канали главно със съдови ефекти

АТС код: C08CA13

Lercanidipine е калциев антагонист от групата на дихидропиридините и инхибира трансмембранния инфлукс на калций в сърцето и в гладката мускулатура. Механизмът на антихипертензивното му действие се дължи на директен релаксиращ ефект върху съдовата гладка мускулатура и по този начин понижава общото периферно съпротивление. Независимо от краткото му плазмено време на полуживот, lercanidipine притежава продължително антихипертензивно действие поради високия мембранен разделителен коефициент и е лишен от отрицателен инотропен ефект, благодарение на високата съдова селективност.

Тъй като вазодилатацията, предизвикана от lercanidipine hydrochloride е с плавно начало, рядко се наблюдават остра хипотония и рефлексорна тахикардия при хипертоници.

Подобно на другите асиметрични 1,4-дихидропиридинови, антихипертензивното действие на lercanidipine се дължи главно на S – енантиомера.

В допълнение към клиничните проучвания за подкрепа на терапевтичните показания, са проведени и допълнителни малки неконтролирани, но рандомизирани проучвания с пациенти с тежка хипертония (средно \pm SD диастолично артериално налягане 114.5 ± 3.7 mmHg). Тези прозучения доказват, че кръвното налягане се нормализира в 40 % от 25-те пациента при приложение на 20 mg еднократно дневно и в 56 % от 25-те пациента при приложение на 10 mg lercanidipine hydrochloride два пъти дневно. В двойно-сляпо, рандомизирано контролирано проучване спрямо плацебо при пациенти с изолирана систолна хипертония, lercanidipine hydrochloride е ефективен за понижаване на систолното артериално налягане от начални стойности 172.6 ± 5.6 mmHg до 140.2 ± 8.7 mmHg.

5.2 Фармакокинетични свойства

Lercanidipine hydrochloride се резорбира напълно след перорално приложение на 10-20 mg и достига съответни максимални плазмени нива 3.30 ng/ml \pm 2.09 s.d. и 7.66 ng/ml \pm 5.90 s.d., 1.5-3 часа след приложението.

Двата енантиомера на lercanidipine имат подобен профил по отношение на плазмените нива: еднакво време за достигане на максимални плазмени концентрации; максималните плазмени концентрации и AUC са средно 1.2 пъти по-високи за S-енантиомера, времето на полуживот на двата енантиомера е принципно еднакво. Не се наблюдава *in vivo* интерконверсия на двата енантиомера.

Поради високия *first-pass* метаболизъм, абсолютната бионаличност на lercanidipine hydrochloride след перорално приложение при пациенти по време на хранене е около 10 %, въпреки че намалява до 1/3 при здрави доброволци, приложен на гладно.

Бионаличността на lercanidipine при перорално приложение се увеличава 4 пъти, ако lercanidipine hydrochloride се приеме до 2 часа след консумация на храна, богата на мазнини. Следователно lercanidipine hydrochloride трябва да се приема преди хранене.

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



Степента на свързване на lercanidipine с плазмените протеини надвишава 98%. Тъй като пациентите с тежка бъбречна и тежка чернодробна недостатъчност имат понижени нива на плазмените протеини, може да се повиши свободната фракция на лекарството.

Lercanidipine hydrochloride се метаболизира в голяма степен от CYP3A4, като в урината и фецеса не се открива непромененото вещество. Превръща се предимно в неактивни метаболити и приблизително 50% от дозата се излъчва с урината.

Опити *in vitro* с човешки чернодробни микрозоми показват, че lercanidipine в известна степен инхибира CYP3A4 и CYP2D6 в концентрации съответно 160 пъти и 40 пъти по-високи от тези, достигнати при максимална плазмена концентрация след приложение на 20 mg.

Освен това проучванията за взаимодействия при хора показват, че lercanidipine не променя плазмените нива на midazolam, типичен субстрат на CYP3A4 или на metoprolol, типичен субстрат на CYP2D6. Следователно в терапевтични дози не се очаква lercanidipine hydrochloride да инхибира биотрансформацията на лекарства, метаболизирани от CYP3A4 и CYP2D6.

Елиминирането се осъществява главно чрез биотрансформация.

Средното време на полуживот възлиза на 8-10 часа, а терапевтичната активност продължава 24 часа поради високата степен на свързване с липидната мембрана. При многократно приложение не се наблюдава акумулация.

Пероралното приложение на lercanidipine hydrochloride води до плазмени нива на lercanidipine, които не са правопрпорционални на дозата (нелинеарна кинетика). След приложение на 10, 20 или 40 mg, съотношението между максималните плазмени концентрации е 1:3:8, а съотношението между площта под кривата плазмена концентрация - време е 1:4:18, което предполага прогресивно насищане на first-pass метаболизма. Следователно наличността нараства с увеличаването на дозата.

При пациенти в напреднала възраст, пациенти с леко до умерено нарушена бъбречна функция или с леко до умерено нарушена чернодробна функция, фармакокинетичното поведение на lercanidipine е било сходно с наблюдаваното при общата популация от пациенти. Пациенти с тежки бъбречни нарушения или пациенти, зависими от диализа, показват по-високи нива (приблизително 70%) на лекарството. При пациенти с умерено до тежко нарушена чернодробна функция има вероятност системната бионаличност на lercanidipine да се увеличи, тъй като по принцип лекарството се метаболизира в голяма степен в черния дроб.

5.3 Предклинични данни за поносимост

Фармакологичните изследвания за безопасност при животни не показват повлияване на автономната нервна система, централната нервна система или стомашно-чревната дейност при антихипертензивни дози.

Значими ефекти, наблюдавани при продължителни проучвания при плъхове и кучета, са свързани пряко или косвено с известните ефекти на високи дози калциеви антагонисти и се дължат предимно на прекомерно голяма фармакодинамична активност.

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

Фертилитетът и общото репродуктивно поведение при плъховете не се повлияват от лечението с lercanidipine.

Няма данни за тератогенен ефект при плъхове и зайци; въпреки това при плъхове, lercanidipine във високи дози предизвиква пре- и постимплантационни загуби и забавяне на феталното развитие.



Когато lercanidipine hydrochloride се прилага във високи дози (12 mg/kg/ден) по време на раждане, води до дистокия.

Разпределението на lercanidipine и/или неговите метаболити в бременни животни и излъчването му в кърмата им не е изследвано.

Метаболитите не са изследвани поотделно в токсикологични изследвания.

6. Фармацевтични свойства

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Сърцевина на таблетката:

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Sodium starch glycolate
Povidone K30
Magnesium stearate

Филмово покритие:

Hyromellose
Talc
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 6000
Ferric oxide (E172)

6.2 Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка!

6.5 Данни за опаковката

Алуминиев/непрозрачен PVC блистер.
Опаковки от 7, 14, 28, 35, 50, 56, 98 и 100 таблетки.*

6.6 Препоръки при употреба

Няма специални изисквания.

7. Притежател на разрешението за употреба

	BERLIN-CHEMIE MENARINI	BERLIN-CHEMIE AG (MENARINI GROUP) Glienicker Weg 125 12489 Berlin, Germany
---	-----------------------------------	---

8. Регистрационен № в Регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ

20010727

9. Дата на първото разрешение за употреба на лекарствения продукт

25.06.2001

10. Дата на актуализация на текста

Август 2004

* Не всички големини на опаковката може да са налични

