



**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

**Renovia® 20**

**Реновиа® 20**



**1. Търговско име на лекарствения продукт**

**Renovia® 20**  
**Реновиа® 20**

**2. Количествен и качествен състав***Лекарствено вещество*

Една таблетка Renovia® 20 съдържа 20 mg lercanidipine hydrochloride, което е еквивалентно на 18.8 mg lercanidipine.

*Помощни вещества*

Вж. т. 6.1. "Списък на помощните вещества и техните количества".

**3. Лекарствена форма**

Филмирана таблетка.

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

**4. Клинични данни****4.1 Показания**

Renovia® 20 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 понякога за да се прояви максималният антихипертензивен ефект са необходими около 2 седмици.

При някои пациенти, при които не се постига задоволителен контрол от монотерапия с антихипертензивно лекарство, може да има благоприятен ефект прибавянето на 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 лекарствени реакции могат да се увеличат.

*Приложение в напреднала възраст*

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

*Приложение при деца*

Тъй като липсва клиничен опит с пациенти под възраст 18 години, 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 или умерено нарушена бъбречна и чернодробна функция. Въпреки че тези пациенти може да понасят обичайната препоръчителна доза, увеличението на дозата до 20 mg дневно трябва да се осъществява внимателно. Антихипертензивният ефект може да се усили при пациенти с нарушена чернодробна функция и следователно е необходимо коригиране на дозата.



Renovia® 20 не се препоръчва за приложение 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;
- бременност и кърмене (вж. т. 4.6.);
- жени при възможност за забременяване, освен ако не се прилага ефективна контрацепция;
- обструкция на изхода на лявата камера;
- нелекувана застойна сърдечна недостатъчност;
- нестабилна ангина пекторис;
- тежко нарушена бъбречна или чернодробна функция;
- до един месец след инфаркт на миокарда;
- едновременно приложение на:
  - силни инхибитори на CYP3A4 (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 Renovia® 20 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 краткочействащи дихидропиридинови могат да бъдат свързани с повишен сърдечно-съдов риск при пациенти с исхемична болест на сърцето. Въпреки че Renovia® 20 е дългодействащ дихидропиридин, 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*

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

Renovia® 20 не се препоръчва за приложение при пациенти с тежко нарушена чернодробна функция и при пациенти с тежко нарушена бъбречна функция (скорост на гломерулна филтрация, GFR<30 ml/min).

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

Индукторите на CYP3A4, като антиконвулсанти (напр. phenytoin, carbamazepine) и rifampicin могат да намалят плазмените нива на lercanidipine и това да доведе до по-ниска ефективност на lercanidipine, в сравнение с очакваната.



Една таблетка съдържа 60 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**

Lercanidipine се метаболизира от ензима CYP3A4 и поради това едновременното приложение на инхибитори и индуктори на CYP3A4 могат да повлияят метаболизма и елиминирването на lercanidipine.

Трябва да се избягва едновременното назначение на Renovia® 20 с инхибитори на CYP3A4 (напр. ketoconazole, itraconazole, ritonavir, erythromycin, troleandomycin (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<sub>max</sub> 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 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 дихидропиридинови, lercanidipine е чувствителен към инхибиране на метаболизма от сок от грейпфрут с последващо повишение на системната му бионаличност и с усилване на хипотензивния ефект.

При едновременно приложение на 20 mg lercanidipine с перорален прием на midazolam от доброволци в напреднала възраст, абсорбцията на lercanidipine се увеличава (с около 40 %) и скоростта на абсорбцията намалява (T<sub>max</sub> намалява от 1.75 до 3 часа). Концентрациите на midazolam остават непроменени.

Необходимо е внимание при едновременното назначение на Renovia® 20 с други субстрати на CYP3A4, като terfenadine, astemizole, антиаритмици клас III, amiodarone, quinidine.

Едновременното приложение на Renovia® 20 с индуктори на CYP3A4 като антиконвулсанти (напр. phenytoin, carbamazepine) и rifampicin трябва да се осъществява внимателно тъй като антихипертензивния ефект може да бъде намален и кръвното налягане трябва да се измерва по-често от обичайното.

При едновременно приложение на Renovia® 20 с metoprolol, бета-блоккер който 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-блоккера, 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 на продължителна терапия с  $\beta$ -methyldigoxin не демонстрира фармакокинетични взаимодействия. Здрави доброволци, лекувани с digoxin след приложение 20 mg lercanidipine на гладно, показва 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 активният му метаболит  $\beta$ -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 такъв тип лекарство.

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

Repovia<sup>®</sup> 20 може да бъде безопасно прилагана с диуретици и ACE-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 бременни и кърмачки, а също така и поради тератогенния ефект на други дихидропиридинови животни, Repovia<sup>®</sup> 20 не трябва да се прилага по време на бременност или при жени при възможност за забременяване 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**

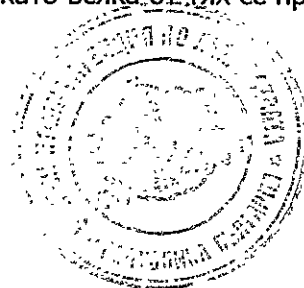
Клиничният опит показва, че lercanidipine не нарушава способността на пациента за шофиране и работа с машини, Въпреки това е необходимо внимание, защото понякога може да възникнат замаяност, астения, умора и рядко сомнолентност.

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

Нежелани реакции се появяват при около 18 % от лекуваните пациенти.

Таблицата показва честотата на нежеланите лекарствени, с поне вероятна причинно-следствена връзка, според WHO-ART класификация 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)	Сомнолентност
Нарушения от страна на храносмилателната система	Редки (>1/10,000 <1/1000)	Гадене, диспепсия, диария, абдоминална 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
Клапни (екстркардиални) 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, обратими повишение 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.

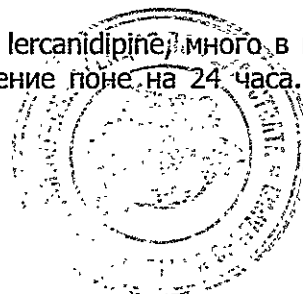
Lercanidipine не повлиява кръвната захар или серумните липидни нива.

#### 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 първият пациент се наблюдава сънливост и е направена стомашна промивка. При вторият пациент се развива кардиогенен шок е 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, трябва да се приложи поддържащо сърдечно-съдово лечение и интравенозно приложение на атропин за брадикардията.

Поради продължителният фармакологичен ефект на lercanidipine, много е важно сърдечно-съдовата система 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 с главно съдови ефекти

АТС код: C08CA13

Lercanidipine е калциев антагонист от групата на дихидропиридините и инхибира трансмембрания инфлукс на калций в сърцето и в гладките мускули. Механизмът на неговото антихипертензивно 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 и е лишен от отрицателен инотропен ефект поради на високата съдова селективност.

Тъй като Renovia<sup>®</sup> 20 води до вазодилатацията с постепенно начало, остра хипотония и рефлкторна тахикардия се наблюдават рядко при хипертоници.

Подобно на другите асиметрични 1,4-дихидропиридини, 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 + SD диастолно артериално налягане 114.5+3.7 mmHg) доказват, че кръвното налягане се нормализира в 40 % от 25-те от пациента при приложение на 20 mg еднократно дневно и в 56 % от 25-те пациента при приложение на 10 mg lercanidipine два пъти дневно. В двойно-сляпо, рандомизирано контролирано проучване спрямо плацебо при пациенти с изолирана систолна хипертония, Renovia<sup>®</sup> 20 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 с резорбира напълно след перорално приложение на 10-20 mg и достига максимални плазмени нива, съответно 3.30 ng/ml + 2.09 s.d. и 7.66 ng/ml + 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 твърде сходно. Не се наблюдава *in vivo* интерконверсия на двата енантиомера.

Поради високият *first-pass* метаболизъм, абсолютната бионаличност на Renovia<sup>®</sup> 20 след перорално приложение при пациенти по време на хранене е около 10 %, въпреки че намалява с около 1/3 при здрави доброволци, приложена на гладно.

Бионаличността на lercanidipine при перорално приложение се увеличава 4 пъти, ако се приеме до 2 часа след консумация на храна, богата на мазнини.

Следователно Renovia<sup>®</sup> 20 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 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, при максимална плазмена концентрация след приложение на 20 mg.

Освен това проучванията за взаимодействия при хората 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 Renovia® 20 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 Renovia® 20 води до плазмени нива на lercanidipine, които не са правопропорционални на дозата (нелинейна 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 безопасността при животни не показват повлияване на автономната нервна система, централната нервна система или стомашно-чревната дейност при антихипертензивни дози.

Съответните 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.

Плодовитостта 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:*

Hypromellose  
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, 42, 50, 56, 98 и 100 таблетки.\*  
Болнична опаковка от 280 (10x28) таблетки.

### **6.6 Препоръки при употреба**

Няма специални изисквания.

## **7. Притежател на разрешението за употреба**

Berlin-Chemie AG (MENARINI GROUP)  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Germany

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

## **9. Дата на първото разрешение за употреба на лекарствения продукт**

## **10. Дата на актуализация на текста**

Август 2004

\* Не всички големини на опаковката може да са налични

