

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Лерканидипин Кроно, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Лерканидипин Кроно, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лерканидипин

Лерканидипин Кроно, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг лерканидипина гидрохлорида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, краситель солнечный закат желтый (E110) (см. раздел 4.4.).

Лерканидипин Кроно, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20 мг лерканидипина гидрохлорида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, краситель солнечный закат желтый (E110) (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Лерканидипин Кроно, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе от почти белого до светлого-желтого цвета.

Лерканидипин Кроно, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки круглые двояковыпуклые, с риской на одной стороне, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе от почти белого до светло-желтого цвета. Линия разлома (риска) предназначена для разламывания таблетки. Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Лерканидипин Кроно показан к применению у взрослых возрасте от 18 лет

- при артериальной гипертензии I—II степени.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Лерканидипин Кроно назначают по 10 мг 1 раз в сутки; доза может быть увеличена до 20 мг в зависимости от антигипертензивной эффективности.

Увеличение дозы должно быть постепенным, поскольку до появления максимального антигипертензивного эффекта может пройти около 2 недель.

Лерканидипин можно назначать в дополнение к бета-адреноблокаторам (атенолол), диуретикам (гидрохлоротиазид) или ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) (каптоприл или эналаприл) в случае недостаточного эффекта от их применения.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Хотя фармакокинетические данные и клинический опыт свидетельствует о том, что корректировки суточной дозы не требуется, начинать лечение у пациентов пожилого возраста необходимо с осторожностью.

Пациенты с нарушением функции почек

Следует проявлять особую осторожность при начале лечения у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Хотя обычные рекомендуемые схемы дозирования переносятся хорошо, к дозе до 20 мг в день следует подходить с осторожностью.

Лерканидипин противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин), включая пациентов, проходящих диализ (см. разделы 4.3., 4.4.).

Пациенты с нарушением функции печени

Следует проявлять особую осторожность при начале лечения у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Хотя обычные рекомендуемые схемы дозирования переносятся хорошо, к дозе до 20 мг в день следует подходить с осторожностью.

Антигипертензивный эффект может усиливаться у пациентов с нарушением функции печени, следовательно, нужно рассмотреть необходимость корректировки дозы.

Лерканидипин противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (см. разделы 4.3., 4.4.).

Дети

Безопасность и эффективность лерканидипина у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

Лерканидипин принимают как минимум за 15 мин до еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды.

Лерканидипин нельзя запивать грейпфрутовым соком (см. разделы 4.3., 4.5.).

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- обструкция выносящего тракта левого желудочка;
- хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;
- нестабильная стенокардия;
- острый инфаркт миокарда и период в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- тяжелая почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин), включая пациентов, проходящих диализ;
- совместный прием со следующими препаратами:
 - мощные ингибиторы СYP3A4;
 - циклоспорин;
- совместный прием с грейпфрутом или грейпфрутовым соком;
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.);
- применение у женщин детородного возраста, не пользующихся надежной контрацепцией (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Синдром слабости синусового узла

У пациентов с синдромом слабости синусового узла (без электрокардиостимулятора) лерканидипин следует назначать с осторожностью.

Дисфункция левого желудочка

Хотя контролируемые исследования не выявили нарушений функции левого желудочка, необходимо проявлять осторожность у пациентов с уже существующей дисфункцией левого желудочка.

Ишемическая болезнь сердца

Предполагается, что некоторые дигидропиридины короткого действия могут быть связаны с повышенным сердечно-сосудистым риском у пациентов с ишемической болезнью сердца. Хотя лерканидипин обладает пролонгированным действием, при лечении таких пациентов

необходимо проявлять осторожность. На фоне приема некоторых препаратов класса дигидропиридинов могут наблюдаться боли в грудной клетке по типу стенокардии. Очень редко у пациентов с уже существующей стенокардией может наблюдаться увеличение частоты, продолжительности или степени тяжести этих приступов. Могут наблюдаться единичные случаи развития инфаркта миокарда (см. раздел 4.8.).

Аортальный стеноз/митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Как и другие лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, лерканидипин следует с особой осторожностью применять у пациентов с аортальным стенозом, митральным стенозом или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией. У пациентов с гемодинамически значимой обструкцией выносящего тракта левого желудочка (например, при тяжелом аортальном стенозе) применение лерканидипина противопоказано.

Хроническая сердечная недостаточность

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью лерканидипин следует применять с особой осторожностью. До начала применения препарата необходимо достичь компенсации хронической сердечной недостаточности.

Нестабильная стенокардия/инфаркт миокарда

Опыт клинического применения лерканидипина при остром инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии отсутствует, в связи с чем применение препарата при указанных заболеваниях противопоказано.

Применение при почечной и/или печеночной недостаточности

Следует проявлять особую осторожность в начале лечения у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести. Хотя обычные рекомендуемые дозы 10 мг, как правило, пациенты переносят хорошо, к увеличению суточной дозы до 20 мг следует подходить с осторожностью.

Антигипертензивный эффект может усиливаться у пациентов с нарушением функции печени умеренной степени тяжести, следовательно, нужно рассмотреть необходимость корректировки доз.

Лерканидипин противопоказан пациентам с тяжелой печеночной и/или почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин), а также пациентам, проходящим гемодиализ (см. разделы 4.2. и 4.3.).

Перитонеальный диализ

У пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, может наблюдаться мутный перитонеальный экссудат, что обусловлено повышенной концентрацией триглицеридов. Хотя механизм неизвестен, мутность экссудата имеет тенденцию разрешаться вскоре

после отмены лерканидипина. Это важно помнить, так как мутный перитонеальный экссудат может быть ошибочно принят за один из симптомов инфекционного перитонита с последующей неоправданной госпитализацией и эмпирическим введением антибиотиков.

Индукторы CYP3A4

Индукторы CYP3A4, такие как противосудорожные препараты (например, фенитоин, карбамазепин) и рифампицин, могут снижать концентрацию лерканидипина в плазме крови, следовательно, эффективность лерканидипина может быть снижена.

Алкоголь

Следует избегать употребления алкоголя, поскольку он может усиливать действие сосудорасширяющих антигипертензивных препаратов.

Вспомогательные вещества

Лактозы моногидрат

Препарат содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Краситель солнечный закат желтый (E110)

Препарат содержит краситель солнечный закат желтый (E110), который может вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказания к одновременному применению

Ингибиторы CYP3A4

Известно, что лерканидипин метаболизируется ферментом CYP3A4, и поэтому ингибиторы CYP3A4, применяемые одновременно, могут взаимодействовать с метаболизмом и элиминацией лерканидипина. Было показано, что одновременное применение с мощным ингибитором CYP3A4, кетоконазолом, повышает концентрацию лерканидипина в плазме крови (15-кратное увеличение площади под кривой – «концентрация-время» (AUC) и 8-кратное увеличение максимальной концентрации (C_{max}) для энантиомера S-лерканидипина).

Следует избегать одновременного назначения лерканидипина с ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, ритонавир, эритромицин, тролеандомицин, кларитромицин) (см. раздел 4.3.).

Циклоспорин

После одновременного применения наблюдались повышенные концентрации в плазме

крови как лерканидипина, так и циклоспорина. Исследование у молодых здоровых добровольцев показало, что при применении циклоспорина через 3 ч после приема лерканидипина плазменные концентрации лерканидипина не изменились, в то время как AUC циклоспорина повысилась на 27 %. Однако совместное применение лерканидипина с циклоспорином вызвало 3-кратное увеличение концентрации лерканидипина в плазме крови и 1 % повышение AUC циклоспорина.

Циклоспорин и лерканидипин не следует применять совместно (см. раздел 4.3.).

Грейпфрут или грейпфрутовый сок

Лерканидипин не следует принимать с грейпфрутом или грейпфрутовым соком, т.к. одновременный прием может привести к увеличению системной доступности препарата и увеличению антигипертензивного эффекта (см. раздел 4.3.).

Совместное применение не рекомендуется

Индукторы CYP3A4

К совместному применению лерканидипина с индукторами CYP3A4, такими как противосудорожные средства (например, фенитоин, фенobarбитал, карбамазепин) и рифампицин, следует подходить с осторожностью, поскольку антигипертензивный эффект может быть снижен, а контроль артериального давления должен осуществляться в этом случае чаще, чем обычно (см. раздел 4.4.).

Алкоголь

При приеме сосудорасширяющих антигипертензивных препаратов следует избегать употребления алкоголя, поскольку он может усиливать их действие.

Меры предосторожности, включая корректировку дозы

Субстраты CYP3A4

Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении лерканидипина с другими субстратами CYP3A4 (такими как терфенадин, астемизол), антиаритмическими препаратами класса III (такие как амиодарон, соталол) (см. раздел 4.4.).

Мидазолам

При одновременном назначении 20 мг мидазолама внутрь у добровольцев пожилого возраста абсорбция лерканидипина увеличивалась (примерно на 40 %), а скорость абсорбции снижалась (времена достижения максимальной концентрации (TC_{max}) было отсрочено с 1,75 до 3 ч) (см. раздел 4.4.). Концентрации мидазолама не изменялись.

Метопролол

При совместном приеме лерканидипина с метопрололом (бета-адреноблокатор, который в основном метаболизируется в печени), биодоступность метопролола не изменялась, тогда как биодоступность лерканидипина снижалась на 50 %. Этот эффект может быть связан с

уменьшением печеночного кровотока, вызванным бета-адреноблокаторами, и может встречаться при приеме других препаратов этого класса. Следовательно, лерканидипин можно безопасно применять с препаратами, блокирующими бета-адренорецепторы, но может потребоваться корректировка дозы (см. раздел 4.4.).

Дигоксин

При совместном применении лерканидипина в дозе 20 мг с дигоксином не было выявлено признаков фармакокинетического взаимодействия. Однако наблюдалось среднее увеличение $C_{\max}$ дигоксина на 33 %, в то время как AUC и почечный клиренс изменялись незначительно. Таким образом, пациенты, получающие сопутствующее лечение дигоксином, должны находиться под наблюдением на предмет дигиталисной интоксикации (см. раздел 4.4.).

Совместное применение с другими лекарственными средствами

Флуоксетин

Исследование взаимодействия с флуоксетином (ингибитором CYP2D6 и CYP3A4), проведенное у добровольцев в возрасте 65 ± 7 лет (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение), не выявило клинически значимых изменений фармакокинетики лерканидипина.

Циметидин

Одновременный прием циметидина (в дозе 800 мг в день) не вызывает значительных изменений в концентрации лерканидипина в плазме крови, но при более высоких дозах, необходимо проявлять осторожность, поскольку биодоступность и антигипертензивный эффект лерканидипина могут увеличиться.

Симвастатин

При повторном приеме лерканидипина в дозе 20 мг совместно с симвастатином в дозе 40 мг AUC лерканидипина существенно не изменялась, в то время как AUC симвастатина увеличилась на 56 %, а AUC для его активного бета-гидроксилированного метаболита на 28 %. Маловероятно, что такие изменения имеют клиническое значение. Однако, когда прием лерканидипина переносят на утренние часы, а симвастатина на вечернее, лекарственных взаимодействий не наблюдается.

Варфарин

Совместное применение 20 мг лерканидипина у здоровых добровольцев натошак не изменяло фармакокинетику варфарина.

Диуретики и ингибиторы АПФ

Лерканидипин может одновременно применяться с диуретиками и ингибиторами АПФ.

Другие лекарственные препараты, влияющие на артериальное давление

Усиление антигипертензивного эффекта может наблюдаться при одновременном приеме лерканидипина с альфа-адреноблокаторами, трициклическими антидепрессантами, нейролептиками. Напротив, снижение антигипертензивного эффекта может наблюдаться при одновременном применении с глюкокортикостероидами.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Применение лерканидипина противопоказано у женщин детородного возраста, не пользующихся надежной контрацепцией.

Беременность

Данные о применении лерканидипина у беременных женщин отсутствуют. Исследования у животных не выявили тератогенных эффектов, но таковые наблюдались при применении других дигидропиридиновых производных. Применение лерканидипина противопоказано во время беременности.

Лактация

Поскольку нет данных об экскреции лерканидипина/его метаболитов в материнское молоко, риск для новорожденных/младенцев не может быть исключен. Лерканидипин Кроно противопоказан во время кормления грудью.

Фертильность

Клинические данные в отношении влияния лерканидипина на репродуктивную функцию отсутствуют. На фоне применения блокаторов «медленных» кальциевых каналов (БМКК) у единичных пациентов были зарегистрированы обратимые биохимические изменения в головке сперматозоидов, которые могут нарушать оплодотворение. В случаях, когда повторное экстракорпоральное оплодотворение безуспешно и когда невозможно найти другое объяснение, в качестве возможной причины следует рассмотреть применение БМКК.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Лерканидипин оказывает слабое влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Тем не менее, следует проявлять осторожность, поскольку на фоне приема препарата могут возникать головокружение, астения, усталость и редко сонливость.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность лерканидипина в дозе 10-20 мг 1 раз в день оценивалась в двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях (группа лерканидипина –

1200 пациентов, группа плацебо — 603 пациента), а также в контролируемых и неконтролируемых продолжительных клинических исследованиях с участием в общей сложности 676 пациентов с артериальной гипертензией. Наиболее частыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях и при обобщении данных постмаркетингового опыта применения являются следующие: периферические отеки, головная боль, приливы, тахикардия и сердцебиение.

Табличное резюме нежелательных реакций

В приведенной ниже таблице нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических наблюдениях и при обобщении данных постмаркетингового опыта применения, для которых существует обоснованная причинно-следственная связь.

Частота возникновения побочных эффектов определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить частоту невозможно).

Частота возникновения	Нежелательные реакции
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Редко	гиперчувствительность.
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто	головная боль.
Нечасто	головокружение.
Редко	сонливость, обморок.
<i>Нарушения со стороны сердца:</i>	
Часто	тахикардия, сердцебиение.
Редко	стенокардия.
Частота неизвестна	инфаркт миокарда, увеличение частоты, продолжительности и тяжести приступов у пациентов со стенокардией.
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Часто	приливы.
Нечасто	артериальная гипотензия.
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Нечасто	диспепсия, тошнота, боль в верхней части живота.
Редко	рвота, диарея.
Частота неизвестна:	гингивальная дисплазия ¹ , мутный перитонеальный экссудат.
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Частота неизвестна	увеличение уровня трансаминазы в сыворотке крови ¹ .
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Нечасто	кожная сыпь, кожный зуд.

Редко	крапивница.
Частота неизвестна	ангионевротический отек ¹ .
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
Нечасто	миалгия.
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Нечасто	полиурия.
Редко	учащенное мочеиспускание.
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Часто	периферический отек.
Нечасто	астения, повышенная утомляемость.
Редко	боль в груди.

¹ Нежелательные реакции из спонтанных сообщений в мировом постмаркетинговом опыте.

Описание отдельных нежелательных реакций

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях частота периферических отеков составила 0,9 % при приеме лерканидипина в дозе 10-20 мг и 0,83 % при приеме плацебо. Эта частота достигла 2 % в общей популяции пациентов, включенных в клинические исследования, в т.ч. в долгосрочные.

Лерканидипин не влияет на концентрацию глюкозы и липидов плазмы крови.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

В постмаркетинговом опыте применения лерканидипина сообщалось о случаях передозировки в диапазоне от 30-40 до 800 мг, включая сообщения о попытке самоубийства.

Симптомы

Как и в случае с другими дигидропиридиновыми БМКК, передозировка лерканидипина приводит к чрезмерному расширению периферических сосудов с выраженной артериальной гипотензией и рефлекторной тахикардией. Однако при очень высоких дозах периферическая селективность может быть потеряна, с развитием брадикардии и отрицательного инотропного эффекта. Наиболее распространенными нежелательными реакциями, связанными со случаями передозировки, были артериальная гипотензия, головокружение, головная боль и сердцебиение.

Лечение

Клинически значимая гипотензия требует активной поддержки сердечно-сосудистой системы: мониторинг сердечной и дыхательной функции, подъем нижних конечностей, контроль объема циркулирующей крови и диуреза. Ввиду длительного фармакологического эффекта лерканидипина важно, чтобы сердечно-сосудистый статус пациента с артериальной гипотензией контролировался как минимум в течение 24 ч. Поскольку препарат имеет высокую степень связывания с белками, диализ не эффективен. Пациенты с умеренной или тяжелой передозировкой должны наблюдаться в условиях отделения интенсивной терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: блокаторы кальциевых каналов; селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественным действием на сосуды; производные дигидропиридина.

Код АТХ: C08CA13.

Механизм действия

Лерканидипин — высокоселективный блокатор кальциевых каналов группы дигидропиридина. Он блокирует трансмембранный ток ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудистой стенки и кардиомиоциты. Антигипертензивный эффект лерканидипина обусловлен прямым релаксирующим влиянием на гладкую мускулатуру сосудов, что снижает общее периферическое сопротивление.

Фармакодинамические эффекты

Несмотря на короткий период полувыведения ($T_{1/2}$), лерканидипин обладает длительной антигипертензивной активностью, обусловленной высоким коэффициентом мембранного распределения. Благодаря высокой селективности в отношении гладкомышечных клеток сосудистой стенки лерканидипин лишен отрицательных инотропных эффектов.

Расширение сосудов, вызванное приемом лерканидипина, происходит постепенно, поэтому острая артериальная гипотензия с рефлюксной тахикардией у пациентов с артериальной гипертензией наблюдается редко. Антигипертензивная активность лерканидипина, как и других асимметричных 1,4-дигидропиридинов, обусловлена его S-энантиомером.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность лерканидипина в дозе 10-20 мг 1 раз в день оценивалась в двойных плацебо-контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с мягкой, умеренной и тяжелой артериальной гипертензией, а также с изолированной систолической гипертензией (в т.ч. у пациентов пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом), получавших лерканидипин, как в монотерапии, так и в комбинации с ингибиторами АПФ, диуретиками или бета-адреноблокаторами.

У пациентов с тяжелой артериальной гипертензией (среднее диастолическое артериальное давление — $114,5 \pm 3,7$ мм рт.ст), артериальное давление нормализовалось у 56 % при приеме по 10 мг лерканидипина 1 раз в день и у 40 % при приеме препарата по 20 мг. А у пациентов с изолированной систолической гипертензией систолическое артериальное давление эффективно снизилось с исходных значений $172,6 \pm 5,6$ мм рт.ст. до $140,2 \pm 8,7$ мм рт.ст.

Дети

Клинические исследования в педиатрической популяции не проводились.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Лерканидипин полностью всасывается после приема внутрь. $C_{\max}$ в плазме крови достигается через 1,5-3 ч и составляет $3,3 \pm 2,09$ нг/мл и $7,66 \pm 5,90$ нг/мл после приема 10 и 20 мг лерканидипина, соответственно.

Оба энантиомера лерканидипина демонстрируют сходный фармакокинетический профиль: имеют одинаковое $TC_{\max}$, одинаковый $T_{1/2}$; значения $C_{\max}$ и AUC в 1,2 раза выше для (-)-S-энантиомера. Взаимопревращения энантиомеров в условиях *in vivo* не наблюдалось. В связи со значительным метаболизмом при «первичном прохождении» через печень абсолютная биодоступность лерканидипина у пациентов при приеме внутрь после еды составляет приблизительно 10 %; в то же время при приеме лерканидипина здоровыми добровольцами натощак биодоступность уменьшается на 1/3.

При приеме лерканидипина не позднее 2 ч после приема жирной пищи его биодоступность увеличивается в 4 раза. В связи с этим препарат Лерканидипин Кроно следует принимать до еды.

Распределение

Распределение из плазмы крови в ткани и органы происходит быстро и обширно. Связь с белками плазмы крови превышает 98 %. У пациентов с тяжелой почечной и/или печеночной недостаточностью из-за снижения концентрации белка в плазме крови свободная фракция лерканидипина может увеличиваться.

Биотрансформация

Лерканидипин интенсивно метаболизируется с участием изофермента CYP3A4; неизменное действующее вещество не обнаруживается ни в моче, ни в кале. Препарат в основном превращается в неактивные метаболиты.

Исследования *in vitro* с микросомами печени человека показали, что лерканидипин в некоторой степени ингибирует ферменты CYP3A4 и CYP2D6 в концентрациях, в 160 и 40 раз, соответственно превышающих максимальные плазменные концентрации после приема дозы 20 мг. Более того, исследования лекарственных взаимодействий у людей показали, что лерканидипин не изменяет плазменные концентрации мидазолама, типичного субстрата CYP3A4, или метопролола, типичного субстрата CYP2D6. Поэтому ингибирование биотрансформации лекарственных средств, метаболизируемых с участием CYP3A4 и CYP2D6 при применении лерканидипина в терапевтических дозах, не ожидается.

Элиминация

Элиминация происходит в основном путем биотрансформации. Около 50 % принятой дозы выводится почками. Среднее значение $T_{1/2}$ составляет 8-10 ч. Длительность терапевтического действия (24 ч) обусловлена связыванием лерканидипина с липидными мембранами. Кумуляции лерканидипина при повторном приеме внутрь не наблюдается.

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика лерканидипина в диапазоне терапевтических доз носит нелинейный характер. При приеме лерканидипина в дозах, 10, 20 и 40 мг C_{max} в плазме крови определялась в соотношении 1:3:8 соответственно, и AUC — в соотношении 1:4:18, что предполагает прогрессирующее насыщение при «первичном прохождении» через печень. Таким образом, биодоступность лерканидипина увеличивается с увеличением принятой дозы.

Почечная недостаточность

Было показано, что фармакокинетика лерканидипина у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина (КК) > 30 мл/мин) схожа с фармакокинетикой, которая наблюдается в общей популяции пациентов. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 12 мл/мин) и у пациентов, находящихся на гемодиализе, концентрация лерканидипина в плазме крови

увеличивается примерно на 70 %.

Печеночная недостаточность

Было показано, что фармакокинетика лерканидипина у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) схожа с фармакокинетикой, которая наблюдается в общей популяции пациентов. У пациентов с печеночной недостаточностью (от средней до тяжелой степени тяжести), системная биодоступность лерканидипина, вероятно, увеличивается, поскольку лерканидипин метаболизируется главным образом в печени.

Лица пожилого возраста

Было показано, что фармакокинетика лерканидипина у пациентов пожилого возраста схожа с фармакокинетикой, которая наблюдается в общей популяции пациентов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лерканидипин Крона, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки:

Карбоксиметилкрахмал натрия

Лактозы моногидрат

Магния стеарат

Повидон К-30

Целлюлоза микрокристаллическая (МЦК-101)

Пленочная оболочка: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), коповидон, полидекстроза, полиэтиленгликоль, титана диоксид (Е 171), триглицериды среднецепочечные, краситель хинолиновый желтый (Е 104), краситель солнечный закат желтый (Е 110).

Лерканидипин Крона, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки:

Карбоксиметилкрахмал натрия

Лактозы моногидрат

Магния стеарат

Повидон К-30

Целлюлоза микрокристаллическая (МЦК-101)

Пленочная оболочка: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), коповидон, полидекстроза, полиэтиленгликоль, титана диоксид, триглицериды среднецепочечные, краситель хинолиновый желтый (Е 104), краситель солнечный закат желтый (Е 110).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С во вторичной упаковке (пачке картонной) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Производство и упаковка на ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия.

По 7, 10, 14 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30, 60 или 90 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой из полиэтилена (25 % ПЭНД + 75 % ПЭВД или высокого давления) с контролем первого вскрытия или в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилентерефталата с крышкой навинчиваемой из полипропилена с защитой от детей, или в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилентерефталата с крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия.

По 2, 4, 8 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток или по 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, или по 1, 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 14 таблеток, или по 1, 2 контурных ячейковых упаковки по 30 таблеток, или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары.

Производство и упаковка на СП ООО «ФАРМЛЭНД», Республика Беларусь.

По 10, 14 или 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 или 60 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена низкого давления / высокой плотности с крышкой, натягиваемой из полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия. Допускается использовать в качестве уплотнительного средства вату медицинскую.

По 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 14 таблеток, или по 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 15 таблеток, или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом
Особые требования отсутствуют

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Кронофарм»

109235, г. Москва, вн. тер. г. Муниципальный округ Печатники, ул. 1-я Курьяновская, д. 34, стр.1.

Тел.: +7 (495) 136-26-40

Электронная почта: info@kronopharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: +7 (495) 797-99-54

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(007782)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 25 ноября 2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Лерканидипин Кроно доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.