

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

Лерканидипин, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Лерканидипин, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лерканидипин.

Лерканидипин, 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: лактозы моногидрат – 29,861 мг (см. раздел 4.4.).

Лерканидипин, 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: лактозы моногидрат – 59,722 (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Лерканидипин, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «3» и «4» с риской между ними на одной стороне и «HL» на другой стороне. На поперечном разрезе ядро от светло-желтого до желтого цвета.

Лерканидипин, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от розового до темно-розового цвета, с гравировкой «3» и «5» с риской между ними на одной стороне и «HL» на другой стороне. На поперечном разрезе ядро от светло-желтого до желтого цвета.

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

Препарат Лерканидипин показан к применению у взрослых для лечения артериальной гипертензии I – II степени.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Лерканидипин 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 ангиотензинпревращающего 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 и/или печени

Следует проявлять особую осторожность при начале лечения у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Хотя обычные рекомендуемые схемы дозирования переносятся хорошо в этих подгруппах, 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 и/или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл/мин), включая пациентов, проходящих диализ (см. разделы 4.3., 4.4.).

Дети

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

Способ применения

Лерканидипин принимают внутрь 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 мес 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 коррекции 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 гидрохлорида может быть снижена.

Алкоголь

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

Лактоза

Препарат содержит лактозу, поэтому его применение у пациентов с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозогалактозной мальабсорбции противопоказано.

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 21 % 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, фенобарбитал, 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 (ТС_{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 С_{max} дигоксина на 33 %, в то время как АUC 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 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 незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Тем не менее, следует проявлять осторожность, поскольку на фоне приема 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 3676 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.

Классификация побочных реакций по органам и системам с указанием частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко

($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), в т.ч. отдельные сообщения, частота неизвестна (частота не может быть оценена на основе имеющихся данных).

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 ¹
<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.

Общие нарушения и реакции в месте введения	
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.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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)

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь:

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний
здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон/Факс: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.rceth.by

Республика Казахстан:

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 (7172) 78-98-28

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.ndda.kz

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 и-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 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.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

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 %.

Пациенты с нарушением функции печени

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лерканидипин, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки:

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102);

Лактозы моногидрат;

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А);

Повидон;

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101);

Магния стеарат.

Оболочка таблетки:

Готовое пленочное покрытие:

Поливиниловый спирт - част. гидролизированный;

Титана диоксид;

Макрогол/ПЭГ;

Тальк;

Оксид железа желтый;

Оксид железа красный.

Лерканидипин, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки:

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102);

Лактозы моногидрат;

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А);

Повидон;

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101);

Магния стеарат.

Оболочка таблетки:

Готовое пленочное покрытие: поливиниловый спирт - част. гидролизированный, титана диоксид, макрогол/ПЭГ, тальк, оксид железа красный.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

При производстве, фасовке и упаковке на «Хетеро Лабс Лимитед»

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки поливинилхлоридной/Aclar (ПВХ/Aclar) и фольги алюминиевой с термолаковым покрытием (ТСЛ).

По 3 или 6 контурных ячейковых упаковок (блистеров) вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

При производстве, фасовке и/или упаковке на ООО «МАКИЗ-ФАРМА»

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 3 или 6 контурных ячейковых упаковок (блистеров) вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия

Хетеро Лабс Лимитед

"Hetero Corporate", 7-2-A2, Industrial Estates, Sanath Nagar, Hyderabad - 500018, Telangana, India.

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

Московское представительство компании «Хетеро Лабс Лимитед» (Индия)

109029, Россия, г. Москва, Автомобильный проезд, д.6 стр. 5

Телефон: +7 (495) 981-00-88

Электронная почта: DrugSafety-Russia@hetero.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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