

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лерканидипин Фармасинтез, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лерканидипин Фармасинтез, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лерканидипина гидрохлорид.

Лерканидипин Фармасинтез, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Лерканидипин Фармасинтез, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: метилгидроксibenзоат (метилпарабен), натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Лерканидипин Фармасинтез, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки с риской с одной стороны, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, на поперечном разрезе ядро таблетки жёлтого или почти жёлтого цвета.

Линия разлома (риска) не предназначена для разламывания таблетки.

Лерканидипин Фармасинтез, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, на поперечном разрезе ядро таблетки жёлтого или почти жёлтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Лерканидипин Фармасинтез показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет и старше для лечения артериальной гипертензии I-II степени.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат Лерканидипин Фармасинтез назначают ~~внутри~~ 10 мг один раз в день как минимум за 15 минут до еды; доза может быть увеличена до 20 мг в зависимости от антигипертензивной эффективности.

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

Препарат Лерканидипин Фармасинтез можно назначать в дополнение к бета-адреноблокаторам (атенолол), диуретикам (гидрохлоротиазид) или ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл или эналаприл) в случае недостаточного эффекта их применения.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Хотя фармакокинетические данные и клинический опыт свидетельствуют о том, что корректировки суточной дозы не требуется, начинать лечение у пожилых людей необходимо с осторожностью.

Пациенты с почечной или печеночной недостаточностью

Следует проявлять особую осторожность при начале лечения пациентов с почечной или печеночной дисфункцией легкой или 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.

Препарат Лерканидипин Фармасинтез противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью или пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин), включая пациентов, проходящих диализ (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Дети

Безопасность и эффективность лерканидипина у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутри, как минимум за 15 минут до еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды.

Препарат Лерканидипин Фармасинтез нельзя запивать грейпфрутовым соком.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к лерканидипину гидрохлориду, другим производным дигидропиридинового ряда или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- обструкция выносящего тракта левого желудочка (см. раздел 4.4.);
- хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (см. раздел 4.4.);
- нестабильная стенокардия;
- острый инфаркт миокарда и период в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда (см. раздел 4.4.);
- тяжелая печеночная недостаточность (см. раздел 4.4.);

- тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 30 мл/мин), включая пациентов, находящихся на диализе (см. раздел 4.4.);
- совместный прием с грейпфрутом или грейпфрутовым соком;
- совместный прием со следующими препаратами:
 - мощные ингибиторы СYP3A4 (см. раздел 4.5.);
 - циклоспорин (см. раздел 4.5.);
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.);
- применение у женщин детородного возраста, не пользующихся надежной контрацепцией (см. раздел 4.6.);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Синдром слабости синусового узла (без электрокардиостимулятора);
- Дисфункция левого желудочка;
- Ишемическая болезнь сердца;
- Нарушения функции печени легкой и средней степени тяжести;
- Нарушения функции почек легкой и средней степени тяжести;
- Перитонеальный диализ;
- Одновременный прием с индукторами/субстратами СYP3A4, мидазоламом, метопрололом, дигоксином;
- Хроническая сердечная недостаточность;
- Пожилой возраст.

Особые указания

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 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 недостаточностью или тяжелой 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 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

Метилгидроксibenзоат (метилпарабен)

Может вызывать аллергические реакции (возможно, отсроченные).

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 таблетку, то есть, по сути, "не содержит натрия".

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказания к одновременному применению

Ингибиторы CYP3A4

Известно, что лерканидипин метаболизируется ферментом CYP3A4, поэтому одновременное применение ингибиторов CYP3A4 может оказывать влияние на метаболизм и выведение лерканидипина. Исследование взаимодействия с сильным ингибитором CYP3A4 кетоконазолом, продемонстрировало значительное повышение уровня лерканидипина в плазме (15-кратное увеличение AUC и 8-кратное увеличение C_{max} для энантиомера S-лерканидипина).

Противопоказано одновременное применение лерканидипина с ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазолом, итраконазолом, ритонавиром, эритромицином, тролеандомицином, кларитромицином) (см. раздел 4.3.).

Циклоспорин

При одновременном применении наблюдалось повышение уровня лерканидипина и циклоспорина в плазме крови. Исследование с участием молодых здоровых добровольцев показало, что при приеме циклоспорина через 3 ч после приема лерканидипина уровни лерканидипина в плазме не изменялись, в то время как AUC циклоспорина увеличивалась на 27 %. Однако, одновременное применение лерканидипина с циклоспорином вызывает 3-кратное повышение уровня лерканидипина в плазме крови и увеличение AUC циклоспорина на 21 %. Противопоказан совместный прием лерканидипина и циклоспорина (см. раздел 4.3.).

Грейпфрут или грейпфрутовый сок

Как и другие дигидропиридины, лерканидипин чувствителен к ингибированию метаболизма грейпфрутом или грейпфрутовым соком с последующим повышением его системной доступности и усилением гипотензивного эффекта. Противопоказан совместный прием лерканидипина с грейпфрутом или грейпфрутовым соком (см. раздел 4.3.).

Одновременное применение не рекомендуется

Индукторы CYP3A4

При одновременном применении лерканидипина с индукторами CYP3A4, такими как противосудорожные средства (например, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин) и рифампицин, следует соблюдать осторожность, из-за возможного снижения антигипертензивного эффекта лерканидипина. В таких случаях должен соблюдаться более частый контроль артериального давления (см. раздел 4.4.).

Алкоголь

При приеме сосудорасширяющих антигипертензивных препаратов следует избегать употребления алкоголя, поскольку он может усиливать их действие (см. раздел 4.4.).

Меры предосторожности, включая корректировку дозы

Субстраты CYP3A4

Следует соблюдать осторожность при совместном назначении лерканидипина с другими субстратами CYP3A4, такими как терфенадин, астемизол, с антиаритмическими препаратами класса III, такими как амиодарон, хинидин, соталол.

Мидазолам

При одновременном применении 20 мг мидазолама внутрь у пожилых добровольцев абсорбция лерканидипина повышалась (приблизительно на 40 %), а скорость абсорбции снижалась ($t_{\max}$ было отсрочено с 1,75 до 3 часов). Концентрации мидазолама не изменялись.

Метопролол

При одновременном применении лерканидипина с метопрололом – β -адреноблокатором, который выводится преимущественно через печень, биодоступность метопролола не менялась, но биодоступность лерканидипина снижалась на 50 %. Этот эффект может быть связан с уменьшением печеночного кровотока, вызываемого β -адреноблокаторами, и поэтому может возникать при приеме других препаратов этого класса. Следовательно, при применении лерканидипина с β -адреноблокаторами может потребоваться коррекция дозы.

Дигоксин

Одновременное применение 20 мг лерканидипина пациентами, длительно принимающими дигоксин, не показало фармакокинетического взаимодействия. Однако наблюдалось увеличение $C_{\max}$ дигоксина в среднем на 33 %, в то время как AUC и почечный клиренс существенно не изменились. Пациенты, получающие сопутствующую терапию дигоксином, должны находиться под тщательным наблюдением относительно признаков интоксикации дигоксином.

Совместное применение с другими лекарственными средствами

Флуоксетин

Изучение взаимодействия при одновременном применении с флуоксетином (ингибитором CYP2D6 и CYP3A4) с участием добровольцев в возрасте 65 ± 7 лет (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение) не выявило клинически значимых изменений фармакокинетических параметров лерканидипина.

Циметидин

Одновременное применение циметидина в дозе 800 мг в сутки не вызывает значительных изменений концентраций лерканидипина в плазме, но при применении более высоких доз следует соблюдать осторожность из-за возможного увеличения биодоступности и гипотензивного эффекта лерканидипина.

Симвастатин

При многократном одновременном приеме 20 мг лерканидипина с 40 мг симвастатина AUC лерканидипина значимо не менялась, в то время как AUC симвастатина увеличивалась на 56 %, а AUC его активного метаболита β -гидроксикислоты — на 28 %. Маловероятно, что такие изменения имеют клиническое значение. Не ожидается взаимодействия, если лерканидипин принимается утром, а симвастатин вечером, как показано для этого препарата.

Варфарин

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

Диуретики и ингибиторы АПФ

Лерканидипин можно безопасно применять с диуретиками и ингибиторами АПФ.

Другие препараты, влияющие на артериальное давление

Как и для всех антигипертензивных препаратов, усиление гипотензивного эффекта может наблюдаться при одновременном применении лерканидипина с другими препаратами, влияющими на артериальное давление, такими как альфа-адреноблокаторы, трициклические антидепрессанты, нейролептики. И наоборот, может наблюдаться снижение гипотензивного эффекта лерканидипина при одновременном применении с глюкокортикостероидами.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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 и у женщин детородного возраста, не пользующихся надежной контрацепцией.

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 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 блокаторов «медленных» кальциевых каналов.

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

Лерканидипин оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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 сутки оценивалась в двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях (с участием 1200 пациентов, получавших лерканидипин, и 603 пациентов, получавших плацебо), а также в активных контролируемых и неконтролируемых исследованиях, долгосрочных клинических испытаниях с участием 3676 пациентов с артериальной гипертензией, получавших лерканидипин.

Наиболее частыми побочными реакциями, о которых сообщалось в клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде, были: периферические отеки, головная боль, приливы, тахикардия и учащенное сердцебиение.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице ниже перечислены нежелательные реакции, о которых сообщалось в ходе клинических исследований и в ходе пострегистрационного наблюдения, для которых обоснована причинно-следственная связь.

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК). Частота встречаемости определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Табличное резюме нежелательных реакций

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Повышенная чувствительность
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль
	Нечасто	Головокружение
	Редко	Сонливость, обморок
Нарушения со стороны сердца	Часто	Тахикардия, усиленное сердцебиение
	Редко	Стенокардия
	Частота неизвестна	Инфаркт миокарда, увеличение частоты, продолжительности и тяжести приступов у пациентов со стенокардией
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Приливы
	Нечасто	Артериальная гипотензия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Нечасто	Диспепсия, тошнота, боль в верхней части живота
	Редко	Рвота, диарея
	Частота неизвестна	Гингивальная дисплазия ¹ , мутный перитонеальный экссудат ¹
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Частота неизвестна	Повышение уровня трансаминаз ¹
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Полиурия
	Редко	Поллакиурия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Сыпь, зуд
	Редко	Крапивница

	Частота неизвестна	Ангioneвротический отек ¹
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Нечасто	Миалгия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Периферические отеки
	Нечасто	Астения, повышенная утомляемость
	Редко	Боль в груди

¹нежелательные реакции из спонтанных сообщений в мировом пострегистрационном опыте

Описание отдельных нежелательных реакций

В плацебо-контролируемых клинических испытаниях частота периферических отеков составила 0,9 % при применении лерканидипина в дозе 10–20 мг и 0,83 % при применении плацебо. Эта частота достигла 2 % в общей популяции, включая долгосрочные клинические испытания.

Лерканидипин не оказывает негативного влияния на уровень глюкозы и липидов в сыворотке 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

Адрес: 109012, г. 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»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

В пострегистрационном периоде применения лерканидипина сообщалось о некоторых случаях передозировки в диапазоне от 30–40 мг до 800 мг, включая сообщения о попытках самоубийства.

Симптомы

Как и в случае с другими дигидропиридиновыми блокаторами «медленных» кальциевых каналов, передозировка лерканидипина приводит к чрезмерной периферической вазодилатации с выраженной гипотензией и рефлекторной тахикардией. Однако при очень высоких дозах периферическая селективность может быть утрачена, что может вызвать брадикардию и отрицательный инотропный эффект. Наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с передозировкой, были артериальная гипотензия, головокружение, головная боль и учащенное сердцебиение.

Лечение

При тяжелой артериальной гипотензии необходимо применить активную кардиоваскулярную поддержку, включая частый мониторинг сердечной и дыхательной функции, приподнятое положение нижних конечностей, контроль объема циркулирующей крови и диуреза. В связи с пролонгированным фармакологическим эффектом лерканидипина необходимо контролировать состояние сердечно-сосудистой системы пациента, по меньшей мере, в течение 24 часов. Поскольку лерканидипин имеет высокую степень связывания с белками, диализ не эффективен. Пациенты с ожидаемой умеренной или тяжелой интоксикацией должны наблюдаться в условиях 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 является антагонистом кальция дигидропиридиновой группы и ингибирует трансмембранный поток кальция через клеточную мембрану внутрь кардиомиоцитов и клеток гладких мышц стенки кровеносных сосудов. Механизм его антигипертензивного действия обусловлен прямым расслабляющим эффектом на гладкую мускулатуру сосудов, что снижает общее периферическое сопротивление.

Фармакодинамические эффекты

Несмотря на короткий фармакокинетический период полураспада в плазме крови, лерканидипин обладает пролонгированной антигипертензивной активностью благодаря высокому коэффициенту мембранного разделения и отсутствию отрицательного инотропного эффекта в связи с высокой сосудистой селективностью.

Поскольку вазодилатация, вызываемая лерканидипином, наступает постепенно, у пациентов с гипертонией только в редких случаях наблюдается острая гипотензия с рефлекторной тахикардией.

Как и для других асимметричных 1,4-дигидропиридинов, антигипертензивная активность лерканидипина обусловлена главным образом его S-энантиомером.

Клиническая эффективность и безопасность

Клиническая эффективность и безопасность лерканидипина в дозе 10–20 мг один раз в день была оценена в двойных слепых плацебо-контролируемых клинических испытаниях, с участием пациентов с легкой и умеренной и тяжелой артериальной гипертензией, а также с изолированной систолической гипертензией (включая пожилых пациентов и пациентов с сахарным диабетом), получавших лерканидипин отдельно или в комбинации с ингибиторами АПФ, диуретиками или бета-адреноблокаторами.

У пациентов с тяжелой артериальной гипертензией (среднее диастолическое АД – $114,5 \pm 3,7$ мм рт. ст.), АД нормализовалось у 56 % при приеме по 10 мг лерканидипина 1 раз в день и у 40 % при приеме по 20 мг. А у пациентов с изолированной систолической гипертензией лерканидипин был эффективен в снижении систолического артериального давления со средних 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 перорального приема 10–20 мг, а пиковые уровни в плазме, $3,30 \pm 2,09$ нг/мл и $7,66 \pm 5,90$ нг/мл, соответственно, регистрируются примерно через 1,5–3 часа после приема.

Оба энантиомера лерканидипина демонстрируют сходный профиль уровней в плазме крови: имеют одинаковое время достижения максимальной концентрации (TC_{max}), одинаковый период полувыведения ($T_{1/2}$); значения C_{max} и площади под кривой «концентрация-время» (AUC) в 1,2 раза выше для (-) S-энантиомера. Взаимопревращения энантиомеров *in vivo* не наблюдается.

Вследствие высокого метаболизма первого прохождения абсолютная биодоступность лерканидипина при пероральном приеме после еды составляет около 10 %, хотя при приеме здоровыми добровольцами натощак она снижается до 1/3.

При приеме лерканидипина не позднее 2 часов после приема жирной пищи его биодоступность увеличивается в 4 раза. Поэтому лерканидипин следует принимать до еды.

Распределение

Распределение из плазмы в ткани и органы происходит быстро и обширно.

Степень связывания лерканидипина с белками сыворотки крови превышает 98 %. Поскольку уровень белка в плазме снижен у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек и печени, свободная фракция препарата может увеличиваться.

Биотрансформация

Лерканидипин интенсивно метаболизируется под действием CYP3A4; неизменный препарат в моче и кале не обнаруживается. Он преобразуется преимущественно в неактивные метаболиты, около 50 % дозы выводится с мочой.

Эксперименты *in vitro* с микросомами печени человека показали, что лерканидипин проявляет некоторую степень ингибирования CYP3A4 и CYP2D6 в концентрациях, соответственно, в 160 и 40 раз превышающих те, которые достигаются после приема дозы 20 мг.

Более того, исследования взаимодействия у людей показали, что лерканидипин не изменял плазменные уровни мидазолама, типичного субстрата CYP3A4, или метопролола, типичного субстрата CYP2D6. Поэтому ингибирование лерканидипином метаболизма препаратов, метаболизируемых CYP3A4 и CYP2D6, в терапевтических дозах не ожидается.

Элиминация

Выведение происходит в основном метаболическим путем. Среднее значение $T_{1/2}$ составило 8–10 часов. Длительность терапевтического действия (24 часа) обусловлена связыванием лерканидипина с липидами клеточных мембран. При повторном приеме кумуляция не наблюдается.

Линейность (нелинейность)

При пероральном приеме лерканидипина его концентрация в плазме крови не прямо пропорционален дозе (нелинейная кинетика). После приема 10, 20 или 40 мг пиковые концентрации в плазме наблюдались в соотношении 1:3:8, а AUC – в соотношении 1:4:18, что свидетельствует о постепенном насыщении метаболизма при первом прохождении. Соответственно, биодоступность лерканидипина увеличивается с повышением дозы.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Было показано, что фармакокинетика лерканидипина у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина (КК) более 30 мл/мин) схожа с фармакокинетикой, которая наблюдается в общей популяции пациентов. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 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 и средней 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) системная биодоступность лерканидипина, вероятно, увеличивается, поскольку лерканидипин биотрансформируется главным образом в печени.

Лица пожилого возраста

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Кальция гидрофосфат

Крахмал кукурузный

Желатин

Тальк

Магния стеарат

Карбоксиметилкрахмал натрия

Метилпарагидроксибензоат

Пленочная оболочка:

Готовая пленочная оболочка (белая)

или:

Титана диоксид (Е 171)

Повидон

Полидекстроза

Гипромеллоза Е6

Гипромеллоза Е15

Макрогол 6000

Глицерил каприлокапрат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка/банка в пачке) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание упаковки

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

По 30, 60, 90 таблеток помещают в банку полимерную из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия из полиэтилена высокого давления. Свободное пространство может быть заполнено ватой медицинской гигроскопической. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

По 2, 4, 8 (по 7 таб), 2, 3, 6, 9 (по 10 таб) и 1, 2, 4 (по 14 таб) контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац или другого аналогичного качества. Дополнительно на пачку могут быть наклеены один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац или другого аналогичного качества. Дополнительно на пачку могут быть наклеены один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов. Пачки помещают в групповую упаковку.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации 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 «Фармасинтез-Тюмень»
625059, Тюменская обл., г. Тюмень, тракт Велижанский 7 км, д. 2
Тел.: 8 (345) 239-38-56
Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «Фармасинтез-Тюмень»
625059, Тюменская обл., г. Тюмень, тракт Велижанский 7 км, д. 2
Тел.: 8-800-100-15-50
Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Лерканидипин Фармасинтез доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) <https://eec.eaeunion.org/> (сайт организации).