

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

Лерканидипин-СЗ, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Лерканидипин-СЗ, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лерканидипина гидрохлорид.

Лерканидипин-СЗ, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг лерканидипина (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 31,5 мг (см. раздел 4.4.).

Лерканидипин-СЗ, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20 мг лерканидипина (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 63 мг и алюминиевый лак на основе красителя солнечный закат желтый Е110 – 0,14 мг (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Лерканидипин-СЗ, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от бежево-желтого до бежевого цвета, круглые, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро таблетки светло-желтого цвета.

Лерканидипин-СЗ, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розовато-оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро таблетки светло-желтого цвета.

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

Лекарственный препарат Лерканидипин-СЗ показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет и старше.

Артериальная гипертензия I – II степени у взрослых пациентов.

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

Рекомендуемая доза составляет 10 мг 1 раз в день.

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.

Лерканидипин-СЗ нельзя запивать грейпфрутовым соком.

Лерканидипин-СЗ можно назначать в дополнение к β -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 свидетельствуют о том, что корректировки суточной дозы не требуется, начинать лечение у пожилых людей необходимо с осторожностью.

Пациенты с нарушением функции печени

Следует проявлять особую осторожность при начале лечения пациентов с нарушением функции печени легкой или 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 коррекции дозы.

Препарат Лерканидипин-СЗ противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Пациенты с нарушением функции почек

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

Препарат Лерканидипин-СЗ противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (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 на данный момент не установлены. Препарат Лерканидипин-СЗ противопоказан к применению у детей в возрасте до 18 лет (см. раздел 4.3.).

Способ применения

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

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 (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, проходящих диализ (см. раздел 4.4.);
- совместный прием со следующими препаратами:
 - мощные ингибиторы СYP3A4 (см. раздел 4.5.)
 - циклоспорин (см. раздел 4.5.)
- совместный прием с грейпфрутом или грейпфрутовым соком (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);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (см. раздел 4.4.).

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.

Синдром слабости синусового узла

У пациентов с синдромом слабости синусового узла (без кардиостимулятора) 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 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 печеночной недостаточности

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 недостаточностью (см. разделы 4.2. и 4.3.).

Применение при почечной 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.

Лерканидипин противопоказан пациентам с 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.

Вспомогательные вещества

Препарат Лерканидипин-СЗ содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать данный препарат.

Препарат Лерканидипин-СЗ (в дозировке 20 мг) содержит алюминиевый лак на основе красителя солнечный закат желтый Е 110, который может вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказания к одновременному применению

Ингибиторы СYP3A4

Известно, что лерканидипин биотрансформируется ферментом СYP3A4, и поэтому ингибиторы СYP3A4, применяемые одновременно, могут взаимодействовать с биотрансформацией и элиминацией лерканидипина. Было показано, что одновременное применение с мощным ингибитором СYP3A4 (кетоконазолом) повышает концентрацию лерканидипина в плазме крови (15-кратное увеличение АUC и 8-кратное увеличение C_{max} для энантиомера S-лерканидипина).

Следует избегать одновременного назначения лерканидипина с ингибиторами СYP3A4 (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 часа после приема лерканидипина плазменные концентрации лерканидипина не изменились, в то время как АUC циклоспорина повысилась на 27 %. Однако совместное применение лерканидипина с циклоспорином вызвало 3-кратное увеличение концентраций лерканидипина в плазме крови и 21 % повышение АUC 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 СYP3A4

К совместному применению лерканидипина с индукторами СYP3A4, такими как противосудорожные препараты (например, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин) и рифампицин, следует подходить с осторожностью, поскольку антигипертензивный эффект может быть снижен, а контроль артериального давления (АД) должен осуществляться в этом случае чаще, чем обычно.

Этанол (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, такими как амиодарон, соталол.

Мидазолам

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

Метопролол

При совместном приеме лерканидипина с метопрололом (β -адреноблокатор, который в основном биотрансформируется в печени), биодоступность метопролола не изменялась, тогда как биодоступность лерканидипина снижалась на 50 %. Этот эффект может быть связан с уменьшением печеночного кровотока, вызванным β -адреноблокаторами, и может встречаться при приеме других препаратов этого класса. Следовательно, лерканидипин можно безопасно применять с препаратами, блокирующими β -адренорецепторы, но может потребоваться корректировка дозы.

Дигоксин

При совместном применении лерканидипина (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.

Совместное применение с другими лекарственными средствами

Флуоксетин

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

Циметидин

Одновременный прием циметидина (800 мг/д) 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 дозы 20 мг лерканидипина совместно с 40 мг симвастатина AUC лерканидипина существенно не изменялась, в то время как AUC симвастатина увеличилась на 56 %, а AUC его активного β -гидроксикилированного метаболита на 28 %. Маловероятно, что такие изменения имеют клиническое значение. Однако, когда прием лерканидипина переносят на утренние часы, а симвастатина – на вечерние, 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 АД

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

Беременность

Данные о применении лерканидипина у беременных женщин отсутствуют. Исследования у животных не выявили тератогенных эффектов, но таковые наблюдались при применении других дигидропиридиновых производных. Препарат Лерканидипин-СЗ противопоказан при беременности и у женщин детородного возраста, не пользующихся надежной контрацепцией (см. раздел 4.3.).

Лактация

Данные об экскреции лерканидипина/его метаболитов в материнское молоко отсутствуют, однако риск для новорожденных/младенцев не может быть исключен. Препарат Лерканидипин-СЗ противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3.).

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 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 пострегистрационного 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 исследованиях и при обобщении данных пострегистрационного опыта применения, для которых существует обоснованная причинно-следственная связь, перечислены по классам систем органов и частоте: часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Таблица 1. Табличное резюме нежелательных реакций

Системно-органный класс	Частота и встречаемость	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны иммунной системы	редко	гиперчувствительность
Нарушения со стороны нервной системы	часто	головная боль
	нечасто	головокружение

	редко	сонливость, обморок
Нарушения со стороны сердца	часто	тахикардия, 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 дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	редко	боль в груди
Желудочно-кишечные нарушения	нечасто	диспепсия, тошнота, боли в верхней части живота
	редко	рвота, диарея
	частота неизвестна	гингивальная дисплазия ¹ , мутный перитонеальный экссудат ¹
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	нечасто	кожная сыпь, кожный зуд
	редко	крапивница
	частота неизвестна	ангионевротический отек ¹
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	нечасто	миалгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	нечасто	полиурия
	редко	учащенное мочеиспускание
Общие нарушения и реакции в месте введения	часто	периферический отек
	нечасто	астения, повышенная утомляемость
Лабораторные и инструментальные данные	частота неизвестна	увеличение уровня трансаминазы в сыворотке ¹

¹ нежелательные реакции из спонтанных сообщений в мировом пострегистрационном 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 том числе 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 лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 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»:

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

4.9. Передозировка

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

Симптомы

Как и в случае с другими дигидропиридиновыми блокаторами «медленных» кальциевых каналов, 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 артериальная 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 часов. Поскольку препарат имеет высокую степень связывания с белками, диализ неэффективен. Пациенты с умеренной или тяжелой передозировкой должны наблюдаться в условиях отделения интенсивной терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Блокатор «медленных» кальциевых каналов.

Код АТХ: C08CA13

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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.

Несмотря на короткий период полувыведения, 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 рефлекторной тахикардией у пациентов с артериальной гипертензией наблюдается редко. Антигипертензивная активность лерканидипина, как и других асимметричных 1,4-дигидропиридинов, обусловлена его (S)-энантиомером. Эффективность и безопасность лерканидипина в дозе 10–20 мг 1 раз в день оценивалась в двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях, с участием пациентов с мягкой, умеренной и тяжелой артериальной гипертензией, а также с изолированной систолической гипертензией (в том числе у пожилых пациентов и

пациентов с сахарным диабетом), получавших лерканидипин, как в монотерапии, так и в комбинации с и-АПФ, диуретиками или β -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 систолическое АД эффективно снизилось с исходных значений $172,6 \pm 5,6$ мм рт. ст. до $140,2 \pm 8,7$ мм рт. ст.

Клинические исследования в педиатрической популяции не проводились.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Оба энантиомера лерканидипина демонстрируют сходный фармакокинетический профиль: имеют одинаковое время достижения максимальной концентрации ($T_{C_{max}}$), 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 в условиях *in vivo* не наблюдалось.

В связи со значительной биотрансформацией 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 часов после приема жирной пищи его биодоступность увеличивается в 4 раза. В связи с этим препарат Лерканидипин-СЗ 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 биотрансформируется с участием изофермента CYP3A4; неизменное действующее вещество не обнаруживается ни в моче, ни в кале. Препарат в основном превращается в неактивные метаболиты.

Исследования *in vivo* 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 ингибирования 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 часов. Длительность терапевтического действия (24 часа) 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 мг, 20 мг 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.

Лица пожилого возраста

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

лактозы моногидрат (сахар молочный)
целлюлоза микрокристаллическая
натрия гликолят крахмала
гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)
магния стеарат

Оболочка:

Лерканидипин-С3, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)
полисорбат-80 (твин-80)

тальк

титана диоксид Е 171

краситель железа оксид желтый Е 172

Лерканидипин-С3, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)

полисорбат-80 (твин-80)

тальк

титана диоксид Е 171

алюминиевый лак на основе красителя солнечный закат желтый Е 110

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 или 30 таблеток в контурные ячейковые упаковки.

3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или 1, 2, 3, 4 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают 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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

НАО «Северная звезда»

Юридический адрес: 111524, г. Москва, вн.тер.г муниципальный округ Перово, ул. Электродная, д. 2, стр. 34, помещ. 47/2

Тел/факс: +7 (495) 137-80-22

Электронная почта: electro@ns03.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

НАО «Северная звезда»

Ленинградская обл., муниципальный район Всеволожский, г.п. Кузьмоловское, гп. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 4, к. 1

Тел/факс: +7 (812) 309-21-77

Телефон горячей линии: 8 (800) 333-24-14

Электронная почта: safety@ns03.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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