

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЛеркаНАН, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Международное непатентованное название: лерканидипин (lercanidipine)

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лерканидипина гидрохлорид.

Одна таблетка содержит 10 мг лерканидипина гидрохлорида (что соответствует 9,4 мг лерканидипина).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат - 36 мг, краситель желтый «Солнечный закат» (E110) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Описание: таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой оранжево-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Лечение у взрослых эссенциальной гипертензии легкой и средней степени тяжести.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза при приеме внутрь составляет 10 мг один раз в сутки не менее чем за 15 минут до еды; доза может быть увеличена до 20 мг в зависимости от достигнутого терапевтического эффекта у пациента.

Терапевтическую дозу следует подбирать постепенно, поскольку максимальное антигипертензивное действие развивается в течение двух недель лечения.

При неэффективности одного антигипертензивного средства благоприятный эффект возможен при комбинированном применении лекарственного препарата ЛеркаНАН с бета-адреноблокаторами (атенолол), диуретиками (гидрохлортиазид) или ингибиторами АПФ (каптоприл, эналаприл).

Поскольку кривая зависимости "доза - ответная реакция" крута и имеет плато при дозах, составляющих 20-30 мг, маловероятно, что эффективность лекарственного препарата будет возрастать с повышением дозы, но в то же время возможно увеличение выраженности побочных эффектов.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Хотя фармакокинетические данные и клинический опыт свидетельствуют о том, что при выборе суточной дозы коррекции не требуется, следует соблюдать особую осторожность, начиная лечение.

Применение у детей и подростков

Применение лекарственного препарата ЛеркаНАН у детей и подростков в настоящее время не рекомендуется, поскольку отсутствует опыт применения лекарственного препарата у пациентов моложе 18 лет.

Применение у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью

Необходимо соблюдать особую осторожность, когда начинают лечение пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек или печени. Обычно рекомендуемый режим

дозирования может нормально переноситься этой подгруппой пациентов, но к повышению дозы до 20 мг/сутки следует подходить с осторожностью. Антигипертензивное действие лекарственного препарата может усиливаться у пациентов с нарушением функции печени, поэтому может потребоваться коррекция дозы.

Лерканидипин противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени или пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин), в том числе пациентам, находящимся на лечении методом гемодиализа (см. разделы 4.3 и 4.4).

Способ применения

Для приема внутрь.

Лекарственный препарат рекомендуется принимать утром, как минимум за 15 минут до завтрака.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к лерканидипину или к любому из вспомогательных веществ препарата, перечисленных в разделе 6.1;
- обструкция выносящего тракта левого желудочка;
- нелеченая застойная сердечная недостаточность;
- нестабильная стенокардия;
- период, составляющий 1 месяц после перенесенного инфаркта миокарда;
- тяжелые нарушения функции печени;
- тяжелые нарушения функции почек (СКФ <30 мл/мин), включая пациентов на диализе;
- одновременное применение с:
 - сильными ингибиторами CYP3A4 (см. раздел 4.5);
 - циклоспорином;
 - соком грейпфрута (см. раздел 4.5).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Синдром слабости синусового узла

Следует с особой осторожностью применять лерканидипин у пациентов с синдромом слабости синусового узла (если не имплантирован кардиостимулятор).

Дисфункция левого желудочка

Несмотря на то, что в исследованиях гемодинамики не выявили ухудшения желудочковой функции, требуется соблюдать осторожность при применении лекарственного препарата у пациентов с нарушением функции левого желудочка.

Ишемическая болезнь сердца

Некоторые кратковременно действующие производные дигидропиридина могут повышать риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца. Хотя лерканидипин обладает пролонгированным действием, у таких пациентов также требуется проявлять осторожность. В редких случаях производные дигидропиридина могут приводить к возникновению кардиалгий или приступов стенокардии. Очень редко пациенты со стенокардией могут отмечать увеличение частоты, продолжительности и тяжести этих приступов. В отдельных случаях может наблюдаться инфаркт миокарда (см. раздел 4.8).

Нарушение функции почек или печени

Следует проявлять особую осторожность, когда начинают лечение пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек или печени. Хотя рекомендуемый обычно режим дозирования может нормально переноситься данной подгруппой пациентов, к увеличению дозы до 20 мг в сутки нужно подходить с осторожностью. Антигипертензивное действие лекарственного препарата может усиливаться у пациентов с нарушением функции печени; поэтому может быть необходима коррекция дозы.

26 03 6-2022

ЛеркаНАН противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью или пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин), включая пациентов на гемо- и перитонеальном диализе (см. разделы 4.2 и 4.3).

Перитонеальный диализ

Лерканидипин был связан с появлением мутного перитонеального экссудата у пациентов на перитонеальном диализе. Мутность обусловлена повышенной концентрацией триглицеридов в перитонеальном экссудате. Хотя механизм неизвестен, мутность имеет тенденцию пропадать вскоре после отмены лерканидипина. Это важно определить, так как мутный перитонеальный экссудат может быть принят за инфекционный перитонит с последующей ненужной госпитализацией и эмпирическим назначением антибиотиков.

Алкоголь

Следует избегать употребления алкоголя, поскольку он может потенцировать действие вазодилатирующих антигипертензивных лекарств.

Индукторы CYP3A4

Индукторы CYP3A4, такие, как противосудорожные средства (например, фенитоин, карбамазепин) и рифампицин, могут снижать концентрацию лерканидипина в плазме и поэтому терапевтическая эффективность лерканидипина может оказаться ниже ожидаемой.

Пациенты педиатрического профиля

Безопасность и эффективность лерканидипина у детей продемонстрированы не были.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат ЛеркаНАН содержит лактозу, поэтому пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат. В состав оболочки таблеток входит азокраситель желтый «Солнечный закат» (E110), который может вызвать аллергические реакции.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказания к одновременному применению

Ингибиторы CYP3A4

Известно, что лерканидипин метаболизируется под влиянием фермента CYP3A4, и поэтому ингибиторы и индукторы CYP3A4, принимаемые вместе с лерканидипином, могут влиять на процесс его метаболизма и элиминации. Исследование по взаимодействию с сильным ингибитором CYP3A4 кетоконазолом показало, что в результате этого взаимодействия значительно повышается концентрация лерканидипина в плазме (15-кратно увеличивается значение AUC и 8-кратно увеличивается значение C_{max} для эутомера S-лерканидипина).

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

Циклоспорин

Как для лерканидипина, так и для циклоспорина наблюдалось увеличение концентрации в плазме в результате их совместного применения. Исследование, проводившееся с участием молодых здоровых добровольцев, показало, что если прием циклоспорина осуществлялся через 3 часа после приема лерканидипина, то концентрация лерканидипина в плазме не изменялась, в то время как значение AUC для циклоспорина увеличивалось на 27%. Однако совместный прием лерканидипина с циклоспорином вызывает 3-кратное повышение концентрации лерканидипина в плазме и увеличение значения AUC для циклоспорина на 21%.

Не следует принимать циклоспорин совместно с лерканидипином.

26 03 Б-2022

Грейпфрут или грейпфрутовый сок

Как и другие дигидропиридины, лерканидипин проявляет особенную чувствительность к ингибированию метаболизма соком грейпфрута, с повышением в результате этого его системной биодоступности и увеличением гипотензивного эффекта. Не следует принимать лерканидипин с грейпфрутом или соком грейпфрута.

Одновременное применение не рекомендуется

Индукторы CYP3A4

Одновременное применение лерканидипина с индукторами CYP3A4, такими как противосудорожные средства (например, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин) и рифампицин, следует подходить с осторожностью, поскольку антигипертензивный эффект может быть снижен, и артериальное давление следует контролировать чаще, чем обычно (см. раздел 4.4).

Алкоголь

Следует избегать употребления алкоголя, поскольку он может усиливать действие сосудорасширяющих антигипертензивных препаратов (см. раздел 4.4).

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, хинидин, соталол.

Мидазолам

При одновременном назначении в дозе 20 мг с мидазоламом перорально 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

Когда лерканидипин применяли совместно с метопрололом, бета-блокатором, выводимым главным образом печенью, биодоступность метопролола не изменялась, в то время как биодоступность лерканидипина снижалась на 50%. Этот эффект может быть связан с уменьшением печеночного кровотока, вызванным бета-блокаторами, и может наблюдаться с другими препаратами этого класса. Следовательно, лерканидипин можно безопасно применять с препаратами, блокирующими бета-адренорецепторы, но может потребоваться корректировка дозы.

Дигоксин

При приеме 20 мг лерканидипина пациентами, длительное время получавшими бета-метилдигоксин, не были выявлены признаки фармакокинетического взаимодействия. Однако наблюдалось увеличение C_{max} дигоксина в среднем на 33%, в то время как AUC и почечный клиренс не были значительно изменены. Пациенты, получающие сопутствующее лечение дигоксином, должны подвергаться тщательному клиническому мониторингу на наличие признаков токсичности дигоксина.

Применение с другими лекарственными препаратами

Флуоксетин

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

Циметидин

Одновременный прием циметидина 800 мг в сутки не вызывает значительных изменений в уровнях лерканидипина в плазме, но при более высоких дозах требуется осторожность, так как биодоступность и гипотензивный эффект лерканидипина могут быть увеличены.

Симвастатин

Когда 20 мг лерканидипина неоднократно вводили совместно с 40 мг симвастатина, AUC лерканидипина существенно не изменялась, тогда как AUC симвастатина увеличивалась на 56%, а его активного метаболита бета-гидроксикислоты - на 28%. Вряд ли такие изменения имеют клиническое значение. Никакого взаимодействия не ожидается, если лерканидипин вводят утром, а симвастатин - вечером, как показано для такого препарата.

Варфарин

Одновременный прием с 20 мг лерканидипина здоровыми добровольцами натошак не изменил фармакокинетику варфарина.

Диуретики и ингибиторы АПФ

Лерканидипин безопасно принимали с диуретиками и ингибиторами АПФ.

Другие препараты, влияющие на кровяное давление

Что касается всех антигипертензивных препаратов, усиление гипотензивного эффекта может наблюдаться при назначении лерканидипина с другими препаратами, влияющими на кровяное давление, такими как альфа-блокаторы для лечения симптомов со стороны мочеиспускания, трициклические антидепрессанты, нейролептики. С другой стороны, может наблюдаться снижение гипотензивного эффекта при одновременном применении с кортикостероидами.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данных об использовании лерканидипина у беременных женщин нет. Исследования на животных не показали тератогенных эффектов (см. раздел 5.3), но они наблюдались с другими соединениями дигидропиридина. Лерканидипин не рекомендуется во время беременности и женщинам с репродуктивным потенциалом, не использующим средства контрацепции.

Кормление грудью

Неизвестно, выводится ли лерканидипин/метаболиты с материнским молоком. Риск для новорожденных/младенцев не может быть исключен. Лерканидипин не следует принимать во время кормления грудью.

Фертильность (способность к зачатию)

Клинические данные по лерканидипину отсутствуют. У некоторых пациентов, принимающих блокаторы кальциевых каналов, были отмечены обратимые биохимические изменения в головках сперматозоидов, которые могут негативно повлиять на способность к оплодотворению. В случаях, когда повторное оплодотворение *in vitro* оказалось неудачным и отсутствуют другие возможные объяснения этого, следует рассмотреть в качестве причины прием блокаторов кальциевых каналов.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Лерканидипин оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или механизмами. Однако следует проявлять осторожность, учитывая риск возникновения головокружения, слабости, повышенной утомляемости и, в редких случаях, сонливости.

4.8 Нежелательные реакции

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

26 03 Б-2022

Резюме профиля безопасности

Безопасность лерканидипина в дозе 10-20 мг один раз в сутки оценивали в двойных слепых плацебо-контролируемых клинических испытаниях (1200 пациентов получали лерканидипин и 603 пациента получали плацебо) и в активно контролируемых и неконтролируемых долгосрочных клинических испытаниях, в общей сложности 3676 пациентов с гипертензией получали лерканидипин.

Наиболее частыми нежелательными реакциями в клинических испытаниях и в послерегистрационном опыте являются: периферические отеки, головная боль, приливы, тахикардия и учащенное сердцебиение.

Перечень нежелательных реакций

В нижеприведенной таблице представлены нежелательные реакции, сообщения о которых получены в ходе клинических исследований и опыта пострегистрационного наблюдения во всем мире, и в отношении которых существует обоснованная причинно-следственная связь с применением препарата; они разбиты на группы в соответствии с классификацией органов и систем органов и частоте возникновения: 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 (не может быть оценена по имеющимся данным).

В каждой группе нежелательные реакции представлены в порядке убывания степени тяжести.

Нарушения со стороны иммунной системы	
Редко	гиперчувствительность
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто	головная боль
Нечасто	головокружение
Редко	сонливость, синкопе
Нарушения со стороны сердца	
Часто	тахикардия, учащенное сердцебиение
Редко	стенокардия
Нарушения со стороны сосудов	
Часто	приливы
Нечасто	гипотензия
Желудочно-кишечные нарушения	
Нечасто	диспепсия, тошнота, боль в верхней части живота
Редко	рвота, диарея
Частота неизвестна	гипертрофия дёсен ¹ , мутный перитонеальный экссудат ¹
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих	
Частота неизвестна	Повышение концентрации сывороточной трансаминазы
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Нечасто	сыпь, 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	поллакиурия
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Часто	периферические отеки
Нечасто	астения, повышенная утомляемость

26.03.5-2022

Редко	боль в области грудной клетки
-------	-------------------------------

нежелательные реакции согласно полученным спонтанным сообщениям в ходе пострегистрационного наблюдения во всем мире

Описание отдельных нежелательных реакций

В ходе плацебо-контролируемых клинических исследований частота наступления периферических отеков составила 0,9% при приеме лерканидипина в дозе от 10 до 20 мг и 0,83% при приеме плацебо. В суммарной исследуемой популяции, включая долгосрочные клинические испытания, частота наступления достигала 2%.

Лерканидипин, по всей вероятности, не оказывает неблагоприятного влияния на уровень глюкозы в крови и липидов в сыворотке.

Некоторые дигидропиридины могут в редких случаях приводить к возникновению болей в области сердца или к стенокардии. Очень редко у пациентов, страдающих стенокардией, может отмечаться увеличение частоты, продолжительности или тяжести приступов. В отдельных случаях может наблюдаться инфаркт миокарда.

Сообщение о 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 подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29.

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

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

Симптомы

Как и в случае с другими дигидропиридинами, передозировка лерканидипина приводит к чрезмерному расширению периферических кровеносных сосудов с выраженной гипотензией и рефлекторной тахикардией. Однако при очень высоких дозах периферическая селективность может быть утеряна, вызывая брадикардию и отрицательный инотропный эффект. Наиболее распространенными нежелательными реакциями, связанными со случаями передозировки, были гипотензия, головокружение, головная боль и учащенное сердцебиение.

Лечение

Клинически значимая гипотензия требует активной поддержки сердечно-сосудистой системы, включая частый мониторинг сердечной и дыхательной функции, подъема конечностей и внимания к объему циркулирующей жидкости и выделению мочи. Учитывая длительный фармакологический эффект лерканидипина, важно, чтобы сердечно-сосудистый статус пациента контролировался как минимум в течение 24 часов. Поскольку препарат имеет высокую степень связывания с белками, диализ вряд ли будет эффективным. Пациенты, у которых ожидается интоксикация от умеренной до тяжелой степени, должны наблюдаться в условиях интенсивной терапии.

26 03 6-2022

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественным влиянием на сосуды. Производные дигидропиридина.

Код АТХ: C08CA13.

Механизм действия

Лерканидипин является антагонистом кальция дигидропиридиновой группы, который ингибирует трансмембранный ток кальция в клетки сердца и гладких мышц. Механизм его антигипертензивного действия обусловлен прямым релаксирующим влиянием на гладкие мышцы сосудов, за счет чего снижается общее периферическое сопротивление сосудов.

Фармакодинамические эффекты

Несмотря на короткий фармакокинетический период полувыведения из плазмы, лерканидипин оказывает пролонгированное антигипертензивное действие за счет высокого коэффициента мембранного распределения, также он не обладает отрицательным инотропным эффектом за счет высокой сосудистой селективности.

Ввиду постепенного развития вазодилатации после начала лечения лерканидипином, у пациентов с артериальной гипертензией редко отмечают острую гипотензию с рефлекторной тахикардией.

Подобно другим асимметричным 1,4-дигидропиридинам, антигипертензивное действие лерканидипина обусловлено преимущественно его (S)-энантиомером.

Клиническая эффективность и безопасность

Клиническую эффективность и безопасность лерканидипина в дозе 10-20 мг один раз в сутки оценивали в двойных слепых плацебо-контролируемых клинических испытаниях (1200 пациентов получали лерканидипин и 603 пациента получали плацебо) и в активно контролируемых и неконтролируемых долгосрочных клинических испытаниях, в общей сложности 3676 пациентов с гипертензией.

Большинство клинических испытаний проводилось на пациентах с эссенциальной гипертензией легкой и средней степени тяжести (включая пожилых и больных диабетом), получавших лерканидипин отдельно или в комбинации с ингибиторами АПФ, диуретиками или бета-адреноблокаторами.

В дополнение к клиническим исследованиям, проведенным для подтверждения терапевтических показаний, еще одно небольшое неконтролируемое, но рандомизированное исследование пациентов с гипертензией тяжелой степени (среднее значение $\pm$ стандартн. откл. диастолического давления крови составляет $114,5 \pm 3,7$ мм рт.ст.) показало, что кровяное давление нормализовалось у 40% из 25 пациентов при приеме лерканидипина в дозе 20 мг один раз в сутки, и у 56% из 25 пациентов при приеме лерканидипина в дозе 10 мг два раза в сутки. В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании в сравнении с плацебо у пациентов с систолической гипертензией лерканидипин эффективно снижал кровяное давление со среднего начального значения $172,6 \pm 5,6$ мм рт.ст. до значения $140,2 \pm 8,7$ мм рт.ст.

Клинических исследований с участием пациентов детского возраста не проводилось.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Лерканидипин полностью всасывается после приема внутрь дозы 10-20 мг, а максимальные концентрации в плазме (C_{max}), составляющие $3,30 \pm 2,09$ нг/мл и $7,66 \pm 5,90$ нг/мл, соответственно, достигаются приблизительно через 1,5-3 часа после приема.

Оба энантиомера лерканидипина демонстрируют сходный профиль плазменной концентрации: имеют одинаковое время достижения C_{max} и одинаковый период

26.03.2022

полувыведения, значения $C_{\max}$ и площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) в среднем в 1,2 раза выше для (S)-энантиомера. Взаимопревращения энантиомеров в опытах *in vivo* не наблюдали.

Вследствие высокого метаболизма при первичном прохождении через печень абсолютная биодоступность лерканидипина при приеме у пациентов внутрь после еды составляет около 10%, при приеме у здоровых добровольцев натощак значение биодоступности уменьшается до 1/3 этого значения.

Биодоступность лерканидипина после перорального применения увеличивается в 4 раза, если лерканидипин принимается не позднее 2 часов после приема очень жирной пищи. Поэтому лекарственный препарат ЛеркАНАН следует принимать до еды.

Распределение

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

Степень связывания лерканидипина с сывороточными белками превышает 98%. Поскольку содержание белков плазмы у пациентов с тяжелой степенью дисфункции почек или печени уменьшено, то свободная фракция лекарства может быть увеличена.

Биотрансформация

Лерканидипин экстенсивно метаболизируется ферментом CYP3A4; исходное лекарство в моче и кале не обнаруживается. Оно преимущественно превращается в неактивные метаболиты, и около 50% принятой дозы выделяется с мочой.

Эксперименты *in vitro* с микросомами печени человека продемонстрировали, что лерканидипин способен ингибировать ферменты CYP3A4 и CYP2D6 при концентрациях в 160 и 40 раз, соответственно, более высоких, чем $C_{\max}$ после приема дозы 20 мг.

Кроме того, исследование по лекарственному взаимодействию у людей показало, что лерканидипин не изменяет плазменные концентрации мидазолама, типичного субстрата для CYP3A4, или метопролола, типичного субстрата для CYP2D6. Поэтому ингибирование биотрансформации лекарственных препаратов, которые метаболизируются CYP3A4 и CYP2D6, лекарственным препаратом ЛеркАНАН при терапевтических дозах не ожидается.

Элиминация

Элиминация происходит преимущественно путем биотрансформации. Вычисленное среднее значение периода полувыведения составляет 8-10 часов, а терапевтическое действие продолжается в течение 24 часов вследствие высокой степени связывания лекарства с липидной мембраной. При повторном применении кумуляция не наблюдалась.

Линейность/нелинейность

Пероральное применение лерканидипина приводит к плазменным концентрациям, которые не зависят прямо пропорционально от принятой дозы (нелинейная кинетика). После приема 10, 20 или 40 мг $C_{\max}$ в плазме крови имели соотношение 1:3:8, а AUC, соответственно, 1:4:18, что указывает на постепенное насыщение метаболизма при первом прохождении. Таким образом, биодоступность увеличивается с повышением дозы.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

У пожилых пациентов и у пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек или печени фармакокинетика лерканидипина не отличается от таковой в общей популяции пациентов. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек или у пациентов, находящихся на гемодиализе, плазменные уровни лекарственного средства были выше (приблизительно на 70%). При умеренной и тяжелой печеночной недостаточности системная биодоступность лерканидипина, вероятно, повышается, поскольку он метаболизируется преимущественно в печени.

5.3 Данные доклинической безопасности

Данные, полученные в ходе неклинических стандартных исследований фармакологической безопасности, исследований токсичности при повторном введении, генотоксичности,

26.03.5-2022

канцерогенного потенциала, а также токсичности в отношении органов репродукции, указывают на отсутствие особой опасности препарата для человека.

Фармакологические исследования безопасности на животных показали отсутствие воздействия на вегетативную нервную систему, центральную нервную систему или желудочно-кишечную функцию при антигипертензивных дозах.

Соответствующие эффекты, которые наблюдались в длительных исследованиях на крысах и собаках, были прямо или косвенно связаны с известными эффектами высоких доз антагонистов кальция, преимущественно отражающими чрезмерно высокую фармакодинамическую активность.

Лерканидипин не был генотоксичным и не имел признаков канцерогенной опасности.

Лечение лерканидипином не повлияло на фертильность и общие репродуктивные показатели у крыс.

Не было выявлено какое-либо тератогенное действие у крыс и кроликов; однако у крыс лерканидипин в высоких дозах вызывал пред- и постимплантационные потери и задержку развития плода.

Введение лерканидипина гидрохлорида в высоких дозах (12 мг/кг/сутки) во время родов приводило к дистоции.

Распределение лерканидипина и/или его метаболитов у беременных животных и их экскреция с грудным молоком не изучались.

В исследованиях токсичности отдельную оценку метаболитов не проводили.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Состав ядра таблетки:

Лактоза моногидрат

Кросповидон

Магния стеарат

Целлюлоза микрокристаллическая.

Состав оболочки:

Поливиниловый спирт

Титана диоксид (E171)

Полиэтиленгликоль (макрогол)

Тальк

Оксид железа желтый (E172)

Краситель желтый «Солнечный закат» (E110)

Оксид железа черный (E172).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от действия влаги и света при температуре не выше 25 °C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 15 таблеток в контурной ячейковой упаковке из светонепроницаемой пленки двухслойной (ПВХ/ПВДХ). Две или четыре контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

26.03.5-2022

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ»

Адрес: Республика Беларусь, 220141, г. Минск, ул. Академика Купревича, д. 5, корп. 3.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ»

Адрес: Республика Беларусь, г. Минск, 220141, ул. Академика Купревича, д. 5, корп. 3.

тел./факс 8(017) 268-63-64

E-mail: info@academpharm.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

24/04/2835

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата перерегистрации: 02.04.2024 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <https://www.rceth.by>

