

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

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лерканидипина гидрохлорид

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

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

Лерканидипин-Тева, 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 (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с риской на одной стороне и маркировкой «L» на другой стороне.

Линия разлома (риска) не предназначена для разламывания таблетки.

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

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с риской на одной стороне и маркировкой «L» на другой стороне.

Линия разлома (риска) не предназначена для разламывания таблетки.

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

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза составляет 10 мг один раз в сутки; 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 можно назначать в дополнение к бета-адреноблокаторам (атенолол), диуретикам (гидрохлоротиазид) или ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента (каптоприл или эналаприл) в случае недостаточного эффекта от их применения.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Несмотря на то, что фармакокинетические данные и клинический опыт применения препарата свидетельствуют о том, что корректировка суточной дозы не требуется, начинать лечение у пожилых людей необходимо с осторожностью.

Пациенты с нарушением функции почек или печени

Следует проявлять особую осторожность в начале лечения пациентов с почечной или печеночной дисфункцией легкой или средней степени тяжести. Несмотря на то, что обычные рекомендуемые схемы дозирования переносятся хорошо в этих подгруппах, следует соблюдать осторожность при назначении дозы до 20 мг в день. Антигипертензивный эффект может усиливаться у пациентов с нарушением функции печени, следовательно, нужно рассмотреть необходимость коррекции режима дозирования.

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

Дети

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

Способ применения

Лерканидипин-Тева принимают внутрь как минимум за 15 минут до еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Препарат нельзя запивать грейпфрутовым соком (см. разделы 4.3., 4.5.).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридина или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Обструкция выносящего тракта левого желудочка;
- Хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;
- Нестабильная стенокардия;
- Острый инфаркт миокарда и период в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда;
- Тяжелая печеночная недостаточность;
- Тяжелая почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин), включая пациентов на диализе;
- Совместный прием со следующими препаратами:
 - мощные ингибиторы CYP3A4;
 - циклоспорины.
- Совместный прием с грейпфрутом или грейпфрутовым соком;
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.);
- Применение у женщин с детородным потенциалом, не использующих надежные методы контрацепции.

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 CYP3A4 мидазолом, 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, 4.3.).

Перитонеальный диализ

У пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, может наблюдаться мутный перитонеальный экссудат, что обусловлено повышенной концентрацией триглицеридов. Хотя механизм неизвестен, мутность экссудата имеет тенденцию разрешаться вскоре после отмены лерканидипина. Это важно помнить, так как мутный перитонеальный экссудат может быть ошибочно принят за один из симптомов инфекционного перитонита с последующей неоправданной госпитализацией и эмпирическим введением антибиотиков.

Индукторы CYP3A4

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

Алкоголь

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

Вспомогательные вещества

Лактоза

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы 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 AUC и 8-кратное увеличение C_{max} для энантиомера S- лерканидипина).

Следует избегать одновременного назначения лерканидипина с ингибиторами СУР3А4 (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 СУР3А4

К совместному применению лерканидипина с индукторами СУР3А4, 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.).

Этанол (алкоголь)

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

Меры предосторожности, включая корректировку дозы

Субстраты СУР3А4

Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении лерканидипина с другими субстратами СУР3А4, такими как терфенадин, астемизол, антиаритмические препараты класса III, такие как амиодарон, соталол (см. раздел 4.4.).

Мидазолам

При одновременном назначении 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) (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 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 (см. раздел 4.4.).

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 (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 $\pm$ CO), не выявило клинически значимых изменений фармакокинетики лерканидипина.

Циметидин

Одновременный прием циметидина (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 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 бета-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 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

Беременность

Данные о применении лерканидипина у беременных женщин отсутствуют. В исследованиях у животных не выявлены тератогенные эффекты, 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-Тева 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, в редких случаях, сонливость.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность лерканидипина в дозе 10–20 мг 1 раз/сут оценивалась на основании результатов двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований (группа лерканидипина - 1200 пациентов, группа плацебо - 603 пациента), а также контролируемых и неконтролируемых продолжительных клинических исследований с участием в общей сложности 3676 пациентов с артериальной гипертензией. По данным клинических исследований, а также пострегистрационного опыта применения препарата наиболее частыми нежелательными реакциями 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 MedDRA и частоте: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Часто	Нечасто	Редко	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>			
		Гиперчувствительность	
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>			
Головная боль	Головокружение	Сонливость Обморок	
<i>Нарушения со стороны сердца</i>			
Тахикардия Сердцебиение		Стенокардия	Инфаркт миокарда Увеличение частоты,

			продолжительности и тяжести приступов у пациентов со стенокардией
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>			
Приливы	Артериальная гипотензия		
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>			
	Диспепсия Тошнота Боль в верхней части живота	Рвота Диарея	Гингивальная дисплазия ¹ Мутный перитонеальный экссудат ¹
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>			
			Увеличение активности трансаминаз в сыворотке крови ¹
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>			
	Кожная сыпь Кожный зуд	Крапивница	Ангioneвротический отек ¹
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>			
	Миалгия		
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>			
	Полиурия	Учащенное мочеиспускание	

Общие нарушения и реакции в месте введения

Периферический отек	Астения Повышенная утомляемость	Боль в груди	
---------------------	------------------------------------	--------------	--

¹ Нежелательные реакции по результатам спонтанных сообщений пострегистрационного опыта применения препарата в мире

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 в плазме 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 национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

В пострегистрационном периоде применения лерканидипина получены сообщения 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, возвышенное положение нижних конечностей, контроль ОЦК 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

Блокаторы кальциевых каналов; селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественным действием на сосуды; производные дигидропиридина ингибируют трансмембранный ток ионов кальция в кардиомиоциты и клетки гладкой мускулатуры сосудов. Механизм антигипертензивного действия лерканидипина обусловлен прямым релаксирующим действием на гладкомышечные клетки сосудов, в результате чего снижается общее периферическое сопротивление.

Фармакодинамические эффекты

Несмотря на короткий период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови, лерканидипин оказывает пролонгированное антигипертензивное действие вследствие высокого коэффициента мембранного распределения. Благодаря высокой сосудистой селективности не оказывает отрицательного инотропного действия.

Благодаря постепенному развитию вазодилатации при приеме лерканидипина, у пациентов с артериальной гипертензией редко возникает острая артериальная гипотензия с рефлекторной тахикардией.

Антигипертензивный эффект лерканидипина также, как и других асимметричных производных 1,4-дигидропиридина, прежде всего обусловлен S-энантиомером.

Клиническая эффективность и безопасность

В дополнение к клиническим исследованиям, проведенным в поддержку терапевтических показаний, еще одно неконтролируемое рандомизированное исследование пациентов с тяжелой артериальной гипертензией (среднее диастолическое артериальное давление $114,5 \pm 3,7$ мм рт. ст.) показало, что артериальное давление нормализовалось у 40% из 25 пациентов, получавших 20 мг лерканидипина однократно в сутки, и у 56% из 25 пациентов, получавших 10 мг лерканидипина дважды в сутки. В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов с изолированной систолической гипертензией лерканидипин по сравнению с плацебо 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Лерканидипин полностью всасывается после приема внутрь. Максимальная концентрация ($C_{\max}$) в плазме крови достигается через 1,5–3 ч и составляет $3,30 \pm 2,09$ 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 время достижения $C_{\max}$, одинаковый период полувыведения; значения максимальной концентрации и площади под кривой «концентрация-время» (AUC) в среднем 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 внутрь уровень лерканидипина в плазме крови не пропорционален дозе (нелинейная фармакокинетика). При приеме 10 мг, 20 мг или 40 мг лерканидипина $C_{\max}$ 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.

При приеме лерканидипина не позднее 2 ч после приема жирной пищи его биодоступность увеличивается в 4 раза. В связи с этим 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; неизмененное действующее вещество не обнаруживается ни в моче, ни в кале. Препарат в основном превращается в неактивные метаболиты и около 50% принятой дозы выводится почками.

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. Среднее значение периода полувыведения составляет 8–10 ч. Длительность терапевтического действия (24 ч) обусловлена связыванием лерканидипина с липидными мембранами. Кумуляция лерканидипина при повторном приеме внутрь не наблюдается.

Особые группы 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 схожа с фармакокинетикой, которая

наблюдается в общей популяции пациентов. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и у пациентов, находящихся на гемодиализе, концентрация лерканидипина в крови увеличивается примерно на 70%.

Пациенты с нарушением функции печени

Было показано, что фармакокинетика лерканидипина у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести схожа с фармакокинетикой, которая наблюдается в общей популяции пациентов. Ожидается, что у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью системная биодоступность лерканидипина будет увеличиваться в связи с тем, что лерканидипин главным образом метаболизируется в печени.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лерканидипин-Тева, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Магния стеарат

Повидон K29/32

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (тип РН-101)

Пленочная оболочка:

Макрогол 3350

Поливиниловый спирт (частично гидролизованный)

Тальк (Е553b)

Титана диоксид (Е171)

Краситель железа оксид желтый (Е172)

Лерканидипин-Тева, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Магния стеарат

Повидон K29/32

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (тип РН-101)

Пленочная оболочка:

Макрогол 3350

Поливиниловый спирт (частично гидролизованный)

Тальк (Е553b)

Титана диоксид (E171)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид красный (E172).

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.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 или 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги.

По 1, 3, 5, 9 или 10 блистеров по 10 таблеток или по 1, 2, 4 или 7 блистеров по 14 таблеток вместе с листком-вкладышем в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного препарата

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Израиль

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.

124 Двора А-Невиа Ст., Тель-Авив 6944020

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35

Телефон: +7 (495) 644 22 34

Факс: +7 (495) 644 22 35

Адрес электронной почты: info@teva.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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