

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

Леркамен 10, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лерканидипина гидрохлорид.

Каждая таблетка содержит 10,0 мг лерканидипина гидрохлорида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от бледно-желтого до светло-желтого цвета с риской на одной стороне.

Вид на изломе: светло-желтого цвета.

Линия разлома (риска) предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для деления на равные дозы.

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

Препарат Леркамен 10 показан к применению у взрослых старше 18 лет.

Артериальная гипертензия I–II степени у взрослых пациентов.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Рекомендуемая доза – 10 мг (1 таблетка препарата Леркамен 10) в сутки. В зависимости от индивидуальной переносимости препарата пациентом, доза может быть увеличена до 20 мг (2 таблетки препарата Леркамен 10 или 1 таблетка препарата Леркамен 20). Терапевтическая доза подбирается постепенно, так как максимальное антигипертензивное действие развивается приблизительно через 2 недели после начала приема препарата.

При недостаточной эффективности монотерапии препарат Леркамен 10 можно принимать в комбинации с другими гипотензивными средствами, такими как бета-адреноблокаторы (атенолол), диуретики (гидрохлоротиазид) или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл).

Особые группы пациентов*Пациенты пожилого возраста*

Фармакокинетический профиль и данные клинических исследований показывают, что у пожилых пациентов коррекция дозы препарата Леркамен 10 не требуется. Однако следует соблюдать осторожность на начальном этапе лечения препаратом Леркамен 10 у пожилых пациентов.

Пациенты с нарушением функции почек

При применении препарата Леркамен 10 у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести следует соблюдать осторожность.

Хотя обычно рекомендуемая доза 10 мг в сутки переносится хорошо, увеличение дозы до 20 мг в сутки следует проводить с осторожностью.

При почечной недостаточности тяжелой степени (СКФ < 30 мл/мин), включая пациентов, находящихся на диализе, применение препарата Леркамен 10 противопоказано (см. разделы 4.3 и 4.4).

Пациенты с нарушением функции печени

При применении препарата Леркамен 10 у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести следует соблюдать осторожность.

Хотя обычно рекомендуемая доза 10 мг в сутки переносится хорошо, увеличение дозы до 20 мг в сутки следует проводить с осторожностью. Антигипертензивный эффект может усиливаться у пациентов с нарушением функции печени и может потребоваться коррекция (снижение) дозы.

При печеночной недостаточности тяжелой степени применение препарата Леркамен 10 противопоказано (см. разделы 4.3 и 4.4).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Леркамен 10 у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, 1 раз в сутки, не менее чем за 15 минут до еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Препарат Леркамен 10 не следует принимать одновременно с грейпфрутом или грейпфрутовым соком.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридина или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- обструкция выносящего тракта левого желудочка;
- хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;
- нестабильная стенокардия;
- острый инфаркт миокарда и в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 30 мл/мин), включая пациентов, находящихся на диализе;
- беременность и период грудного вскармливания;
- применение у женщин детородного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции;
- одновременное применение с мощными ингибиторами CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, эритромицин, ритонавир, тролеандомицин), с циклоспорином;
- одновременное применение с грейпфрутом или грейпфрутовым соком.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- синдром слабости синусового узла (без электрокардиостимулятора);
- дисфункция левого желудочка сердца;
- ишемическая болезнь сердца;
- нарушения функции печени средней степени тяжести;
- нарушения функции почек легкой и средней степени тяжести;
- перитонеальный диализ;

одновременное применение с индукторами/субстратами изофермента CYP3A4,

мидазоламом, метопрололом, дигоксином;

- хроническая сердечная недостаточность;
- пожилой возраст.

Синдром слабости синусового узла

С особой осторожностью следует применять лерканидипин у пациентов с синдромом слабости синусового узла (без электрокардиостимулятора).

Дисфункция левого желудочка

Несмотря на то, что контролируемые исследования гемодинамики не выявили нарушений со стороны функции левого желудочка, применение блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) у пациентов с признаками дисфункции левого желудочка должно осуществляться с особой осторожностью.

Ишемическая болезнь сердца

Существует мнение, что пациенты с ишемической болезнью сердца, получающие короткодействующие БМКК – производные дигидропиридина – представляют собой группу высокого риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Хотя лерканидипин является препаратом пролонгированного действия, при его применении у пациентов с ишемической болезнью сердца следует соблюдать осторожность.

В редких случаях некоторые дигидропиридины могут вызывать прекардиальную боль или стенокардию. В очень редких случаях у пациентов со стенокардией при применении блокаторов «медленных» кальциевых каналов отмечалось увеличение частоты, продолжительности и/или тяжести приступов стенокардии, а также – в единичных случаях – развитие инфаркта миокарда.

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.

Нарушение функции почек или печени

Следует соблюдать особую осторожность при начале лечения у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести. Хотя обычная рекомендуемая доза 10 мг в сутки, как правило, хорошо переносится пациентами, к увеличению суточной дозы лерканидипина до 20 мг следует подходить с осторожностью.

У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени возможно усиление антигипертензивного действия, в связи с чем следует соблюдать осторожность и рассмотреть необходимость коррекции дозировки лерканидипина.

Лерканидипин противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл/мин), а также пациентам, находящимся на гемодиализе (см. разделы 4.2 и 4.3).

У пациентов, проходящих перитонеальный диализ, может наблюдаться помутнение перитонеального экссудата, что обусловлено повышенной концентрацией в экссудате триглицеридов. Хотя механизм неизвестен, помутнение экссудата имеет тенденцию разрешаться вскоре после отмены лерканидипина. Это важно помнить, так как мутный перитонеальный экссудат может быть ошибочно расценен как один из симптомов инфекционного перитонита с последующей неоправданной госпитализацией и эмпирическим назначением 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 гипотензивных препаратов.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Препарат содержит лактозы моногидрат, поэтому его применение у пациентов с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции противопоказано.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Одновременное применение противопоказано

Ингибиторы CYP3A4

Известно, что лерканидипин метаболизируется при участии изофермента CYP3A4. Поэтому ингибиторы этого изофермента при одновременном применении могут влиять на метаболизм и выведение лерканидипина.

Было показано, что одновременное применение с ингибитором CYP3A4 кетоконазолом повышает концентрацию лерканидипина в плазме крови (15-кратное увеличение AUC и 8-кратное увеличение C_{max} для S-энантиомера лерканидипина).

Противопоказано одновременное применение лерканидипина с ингибиторами CYP3A4 (например, такими как 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 приеме циклоспорина через 3 ч после приема лерканидипина плазменные уровни лерканидипина не изменялись, в то время как AUC циклоспорина увеличилась на 27%. Однако одновременный прием лерканидипина с циклоспорином вызвал 3-кратное увеличение концентрации лерканидипина в плазме крови и повышение AUC циклоспорина на 21%.

Циклоспорин и лерканидипин не следует применять одновременно (см. раздел 4.3).

Грейпфрут или грейпфрутовый сок

Лерканидипин не следует принимать одновременно с грейпфрутом или грейпфрутовым соком, т. к. одновременный прием может привести к увеличению системной биодоступности препарата и усилению антигипертензивного действия (см. раздел 4.3).

Одновременное применение не рекомендуется

Индукторы CYP3A4

Лерканидипин следует с осторожностью назначать одновременно с индукторами CYP3A4, такими как противосудорожные средства (фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин) и рифампицин, поскольку возможно снижение антигипертензивного действия препарата.

В случае необходимости совместного применения необходим более частый, чем обычно, контроль АД (см. раздел 4.4).

Этанол (алкоголь)

Этанол может потенцировать антигипертензивное действие лерканидипина. При приеме сосудорасширяющих гипотензивных препаратов следует избегать употребления алкоголя, поскольку он может усиливать их действие (см. раздел 4.4).

Одновременное применение требует осторожности (включая корректировку дозы)

Субстраты CYP3A4

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении лерканидипина с другими субстратами CYP3A4, такими как терфенадин, астемизол, хинидин, антиаритмические препараты класса III (амиодарон, соталол) (см. раздел 4.4).

Мидазолам

При одновременном приеме внутрь лерканидипина в дозе 20 мг с мидазоламом (субстрат CYP3A4) у здоровых добровольцев пожилого возраста увеличивается абсорбция лерканидипина (приблизительно на 40%) и замедляется скорость абсорбции ($T_{\max}$ увеличивается с 1,75 ч до 3 ч). Концентрация мидазолама в крови при этом не изменялась.

Метопролол

При одновременном применении лерканидипина с метопрололом (бета-адреноблокатор, который в основном метаболизируется в печени [субстрат CYP2D6]) биодоступность метопролола не изменялась, тогда как биодоступность лерканидипина уменьшается на 50%. Этот эффект может быть связан с уменьшением печеночного кровотока, вызванным бета-адреноблокаторами, и может встречаться при одновременном применении лерканидипина с другими препаратами этого класса. Поэтому лерканидипин можно безопасно применять одновременно с бета-адреноблокаторами, однако при данной комбинации может потребоваться коррекция дозы лерканидипина для достижения терапевтического эффекта.

Дигоксин

При одновременном применении лерканидипина в дозе 20 мг у пациентов, постоянно принимающих бета-метилдигоксин, не было отмечено фармакокинетического взаимодействия, в то время как у здоровых добровольцев, которых лечили дигоксином, отмечалось увеличение $C_{\max}$ (максимальная концентрация в плазме крови) для дигоксина в среднем на 33% после приема 20 мг лерканидипина натошак; при этом AUC и почечный клиренс изменялись незначительно. Пациенты, одновременно принимающие дигоксин и лерканидипин, должны находиться под наблюдением на предмет наличия признаков дигиталисной интоксикации.

Прочие лекарственные взаимодействия

Флуоксетин

В исследовании одновременное применение лерканидипина с флуоксетином (ингибитор CYP2D6 и CYP3A4) у добровольцев пожилого возраста (средний возраст 65 ± 7 лет) не приводило к клинически значимым изменениям фармакокинетики лерканидипина.

Циметидин

Одновременное применение лерканидипина с циметидином (в дозе 800 мг в сутки) не вызывало значимых изменений концентрации лерканидипина в плазме крови. Но при более высоких дозах циметидина необходимо соблюдать осторожность, поскольку могут увеличиваться биодоступность и антигипертензивное действие лерканидипина.

Симвастатин

При повторном одновременном приеме лерканидипина в дозе 20 мг и симвастатина в дозе 40 мг AUC лерканидипина существенно не изменялась, в то время как AUC для симвастатина увеличивалась на 56%, а величина AUC для его активного метаболита (β -гидроксикислоты) – на 28%. Маловероятно, что такие изменения имеют клиническое значение. При приеме препарата в разное время суток (лерканидипин – утром, симвастатин – вечером) нежелательное взаимодействие не ожидается.

При одновременном применении 20 мг лерканидипина и варфарина у здоровых добровольцев изменений фармакокинетики варфарина не наблюдалось.

Диуретики и ингибиторы АПФ

Лерканидипин может применяться одновременно 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

Клинические данные в отношении применения лерканидипина в период беременности и грудного вскармливания отсутствуют.

Беременность

Данные о применении лерканидипина у беременных женщин отсутствуют. Исследования у животных не выявили тератогенных эффектов, но таковые наблюдались при применении других производных дигидропиридинов. Применение лерканидипина противопоказано во время беременности и у женщин детородного возраста без использования контрацепции (см. раздел 4.3).

Лактация

Данные об экскреции лерканидипина/его метаболитов в материнское молоко у человека отсутствуют. Риск для новорожденных/младенцев не может быть исключен. Лерканидипин 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 работать с механизмами. Поскольку в период лечения препаратом возможны такие побочные эффекты, как головокружение, астения, усталость и, в редких случаях, сонливость, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, другими механизмами и занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность лерканидипина 10–20 мг 1 раз в сутки оценивалась в двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических исследованиях (группа лерканидипина – 1200 пациентов, группа плацебо – 603 пациента), а также в контролируемых и неконтролируемых продолжительных клинических исследованиях с участием в общей сложности 3676 пациентов с артериальной гипертензией.

Наиболее частыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях и при обобщении данных постмаркетингового опыта применения являются следующие: периферические отеки, головная боль, приливы, тахикардия и сердцебиение.

Табличное резюме нежелательных реакций

В приведенной ниже таблице нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях, и при обобщении данных постмаркетингового опыта применения, для которых существует обоснованная причинно-следственная связь, перечислены в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA и частотой их 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 ($< 1/10000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Системно-органный класс MedDRA	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение	Сонливость, синкопальное состояние	
Нарушения со стороны сердца	Тахикардия, Сердцебиение		Стенокардия	Инфаркт миокарда; Увеличение частоты, продолжительности и тяжести приступов у пациентов со стенокардией
Нарушения со стороны сосудов	Приливы	Артериальная гипотензия		
Желудочно-кишечные нарушения		Диспепсия, Тошнота, Боль в верхней части живота	Рвота, Диарея	Гиперплазия десен ¹ , Мутный перитонеальный экссудат ¹
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				Увеличение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови ¹
Нарушения со стороны кожи и подкожных		Кожная сыпь, Кожный зуд	Крапивница	Ангioneвротический отек ¹

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Миалгия		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Полиурия	Учащенное мочеиспускание	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Периферические отеки	Астения, Повышенная утомляемость	Боль в груди	

¹ нежелательные реакции из спонтанных сообщений в мировом постмаркетинговом опыте.

Описание отдельных нежелательных реакций

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях частота периферических отеков составила 0,9% при приеме лерканидипина в дозе 10–20 мг и 0,83% при приеме плацебо. Эта частота достигла 2% в общей популяции пациентов, включенных в клинические исследования, в т. ч. долгосрочные.

Лерканидипин не оказывает негативного влияния на концентрацию глюкозы и липидов в плазме 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://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29, факс: +375 (17) 242-00-29

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

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Казахстан

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

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
Здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, д. 25

Телефон: + (996 312) 21-92-78

Телефон общего отдела: + (996 312) 21-05-08

Электронная почта: pharm@dlsmi.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.dlsmi.kg

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

Телефон: + (374 10) 20-05-05, + (374 96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

4.9. Передозировка

В постмаркетинговом 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, что сопровождается развитием брадикардии и отрицательного инотропного эффекта. Наиболее распространенными нежелательными реакциями, связанными со случаями передозировки лерканидипина, 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 функции сердечно-сосудистой системы пациента с артериальной гипотензией контролировались как минимум в течение 24 ч. Поскольку лерканидипин 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: блокаторы кальциевых каналов; селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественным действием на сосуды; производные дигидропиридина.

Код АТХ: C08CA13

Механизм действия

Лерканидипин является селективным блокатором «медленных» кальциевых каналов,

производное 1,4-дигидропиридина, ингибирует 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 относительно короткий период полувыведения из плазмы крови, лерканидипин оказывает пролонгированное антигипертензивное действие вследствие высокого коэффициента мембранного распределения. Благодаря высокой сосудистой селективности не оказывает отрицательного инотропного действия. Острая артериальная гипотензия с рефлекторной тахикардией у пациентов с артериальной гипертензией возникает редко благодаря постепенному развитию вазодилатации при приеме лерканидипина. Лерканидипин представляет собой рацемическую смесь (+)R- и (-)S-энантиомеров. Антигипертензивный эффект лерканидипина, так же, как и других асимметричных производных 1,4-дигидропиридина, прежде всего, обусловлен S-энантиомером.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность лерканидипина в дозе 10–20 мг в сутки оценивалась у пациентов с артериальной гипертензией в двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических исследованиях (лерканидипин получали 1200 пациентов, плацебо – 603 пациента), а также в исследованиях с активным контролем и неконтролируемых длительных клинических исследованиях у 3676 пациентов с артериальной гипертензией. Большинство клинических исследований проведено у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (включая пожилых пациентов и пациентов с сахарным диабетом); лерканидипин назначался в монотерапии или в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретиками или бета-адреноблокаторами.

В небольшом рандомизированном, неконтролируемом исследовании у 25 пациентов с тяжелой артериальной гипертензией (среднее диастолическое артериальное давление (АД) $114,5 \pm 3,7$ мм рт. ст.) артериальное давление нормализовалось у 40% пациентов, получавших лерканидипин в дозе 20 мг 1 раз в сутки, и у 56% пациентов, получавших лерканидипин в дозе 10 мг 2 раза в сутки. В двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с изолированной систолической артериальной гипертензией на фоне приема лерканидипина систолическое артериальное давление эффективно снизилось со средних исходных значений $172,6 \pm 5,6$ мм рт. ст. до $140,2 \pm 8,7$ мм рт. ст.

Дети

Клинических исследований в педиатрической популяции не проводилось.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Оба энантиомера лерканидипина демонстрируют сходный фармакокинетический профиль: имеют одинаковое 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 значительным метаболизмом при «первичном прохождении» через печень абсолютная биодоступность лерканидипина у пациентов при приеме внутрь после еды

составляет приблизительно 10%; в то же время при приеме лерканидипина здоровыми добровольцами натощак биодоступность уменьшается на 1/3.

При приеме лерканидипина не позднее 2 ч после приема жирной пищи его биодоступность увеличивается в 4 раза. В связи с этим препарат Леркамен 10 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.

Исследования *in vitro* с микросомами печени человека показали, что лерканидипин в некоторой степени ингибирует ферменты CYP3A4 и CYP2D6 в концентрациях, в 160 и 40 раз соответственно превышающих максимальные плазменные концентрации после приема дозы 20 мг.

Более того, исследования лекарственных взаимодействий у людей показали, что лерканидипин не изменяет плазменные концентрации мидазолама, типичного субстрата CYP3A4, или метопролола, типичного субстрата CYP2D6. Поэтому ингибирование биотрансформации лекарственных средств, метаболизируемых с участием CYP3A4 и CYP2D6 при применении лерканидипина в терапевтических дозах не ожидается.

Элиминация

Элиминация происходит в основном путем биотрансформации. Около 50% принятой дозы выводится почками. Среднее значение $T_{1/2}$ составляет 8–10 ч. Длительность терапевтического действия (24 ч) обусловлена связыванием лерканидипина с липидными мембранами. Кумуляция 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.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

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, проходящих гемодиализ, концентрация лерканидипина в плазме крови увеличивается примерно на 70%.

Пациенты с нарушением функции печени

Было показано, что фармакокинетика лерканидипина у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) схожа с фармакокинетикой, которая наблюдается в общей популяции пациентов. Исследования у пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести не проводились. Вероятно, что системная биодоступность лерканидипина при печеночной недостаточности средней и тяжелой степени увеличивается, поскольку лерканидипин метаболизируется главным образом в печени.

Пациенты пожилого возраста

Было показано, что фармакокинетика лерканидипина у пожилых пациентов схожа с

фармакокинетикой, которая наблюдается в общей популяции пациентов.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала, репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлен.

Исследования фармакологической безопасности, проведенные на животных, не продемонстрировали воздействия на вегетативную нервную систему, центральную нервную систему или на функцию желудочно-кишечного тракта в дозах, обладающих гипотензивным эффектом.

Значимые эффекты, которые наблюдались в долгосрочных исследованиях на крысах и собаках, прямо или косвенно были связаны с известным влиянием антагонистов кальция в высоких дозах, то есть преимущественно были следствием чрезмерно высокой фармакодинамической активности.

Лерканидипин не является мутагеном, а также не проявляет признаков канцерогенного действия. При введении лерканидипина крысам он не оказывал воздействия на их фертильность и общую функцию репродуктивной системы.

Каких-либо доказательств тератогенного эффекта у крыс и кроликов, не выявлено, однако при введении крысам лерканидипина в высоких дозах наблюдались пре- и постимплантационные потери эмбриона, а также задержка развития плода.

Введение лерканидипина гидрохлорида во время родов в высоких дозах (12 мг/кг/сут.) приводило к патологическим родам. Распределение лерканидипина и/или его метаболитов в организме беременных животных и их переход в молоко матери не изучались.

В исследованиях токсичности отдельный анализ в отношении метаболитов не проводился.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (тип РН-101)

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)

Повидон – К 30

Магния стеарат

Гипромеллоза

Тальк

Титана диоксид

Макрогол 6000

Краситель железа оксид желтый

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 30 °С в защищенном от света месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7, 14 или 15 таблеток в блистер [непрозрачная ПВХ-пленка/фольга алюминиевая].

По 1 (по 7 или 14 таблеток), 2 (по 14 таблеток), 4 (по 15 таблеток) или 6 (по 15 таблеток) блистеров с листком-вкладышем в картонной пачке.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Люксембург

Менарини Интернэшнл Оперейшнз Люксембург С.А.

Авеню де ла Гар, 1

L-1611 Люксембург

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини»

Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б

Телефон: +7 (495) 785-01-00

Факс: +7 (495) 785-01-01

Электронная почта: office-russia@berlin-chemie.com

Республика Беларусь

Представительство Берлин-Хеми АГ

Адрес: 220004, г. Минск, ул. Замковая, д. 27, офис 2

Телефон: + (375 17) 270-26-80, + (375 17) 270-26-81

Электронная почта: bc-bel-minsk@berlin-chemie.com

Республика Казахстан

Филиал АО «Берлин-Хеми АГ» в Республике Казахстан

Адрес: 050051, г. Алматы, ул. Луганского, д. 54, коттедж № 2

Телефон: +7 (727) 244-61-83, +7 (727) 244-61-84, +7 (727) 244-61-85

Электронная почта: Kazakhstan@berlin-chemie.com

Кыргызская Республика

Представительство Берлин-Хеми АГ

Адрес: 720011, г. Бишкек, ул. Шопокова, д. 121/1, БЦ «Red Centre», офис 415, 417

Телефон: + (996 312) 30-60-81, + (996 312) 30-60-85

Электронная почта: bckyrbis@berlin-chemie.com

Республика Армения

Представительство Берлин-Хеми АГ

Адрес: 0010, г. Ереван, ул. Арами, д. 4, кв. 3

Телефон: + (374 11) 500-771, + (374 11) 500-773

Факс: + (374 11) 500-772

Электронная почта: office-armenia@berlin-chemie.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(005624)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 29.05.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Леркамен 10 доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <https://eec.eaeunion.org/>