

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОДУКТА 9582 - 2021

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЗАНИДИП-РЕКОРДАТИ 10 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

ЗАНИДИП-РЕКОРДАТИ 20 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
от 10.10.2022 № 1365

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Активным веществом является лерканидипина гидрохлорид.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг лерканидипина гидрохлорида (эквивалентно 9,4 мг лерканидипина) или 20 мг лерканидипина гидрохлорида (что эквивалентно 18,8 мг лерканидипина).

Другие компоненты:

Ядро таблеток: лактозы моногидрат, микрокристаллическая целлюлоза, натрия крахмалгликолят (тип А), повидон К30, стеарат магния.

Пленочная оболочка: гипромеллоза, тальк, диоксид титана (E171), макрогол 6000, оксид железа (E172).

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетка, покрытая пленочной оболочкой.

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

Лерканидипина гидрохлорид показан взрослым для лечения эссенциальной гипертензии легкой и средней степени тяжести.

4.2 Режим дозирования и способ применения**Дозировка**

Рекомендуемая дозировка составляет 10 мг перорально один раз в сутки, по крайней мере, за 15 минут до еды; доза может быть увеличена до 20 мг в зависимости от реакции пациента.

Коррекция дозы должна быть постепенной, поскольку максимальный антигипертензивный эффект возникает в течение примерно 2 недель.

В случае пациентов, которым недостаточно антигипертензивной монотерапии, можно сочетать приём ЗАНИДИП-РЕКОРДАТИ с бета-блокаторами (атенолол), диуретиками (гидрохлоротиазид) или ингибиторами АПФ (каптоприл или эналаприл).

Поскольку кривая зависимости «доза-эффект» резко выходит на плато при дозах от 20 до 30 мг, маловероятно, что эффективность будет улучшена при более высоких дозах; тогда как побочные эффекты могут увеличиться.

Пожилые пациенты: хотя фармакокинетические данные и клинический опыт свидетельствуют о том, что корректировка суточной дозы не требуется, следует проявлять особую осторожность в начале лечения у пожилых людей.

Педиатрическая группа населения: безопасность и эффективность лерканидипина гидрохлорида у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

Данные отсутствуют.

Пациенты с почечной или печеночной недостаточностью: следует проявлять особую осторожность в начале лечения пациентов с почечной или печеночной дисфункцией легкой или средней степени тяжести. Несмотря на то, что обычно эти подгруппы могут переносить рекомендуемые схемы дозирования, к увеличению дозы до 20 мг в сутки следует подходить с осторожностью. У пациентов с печеночной недостаточностью антигипертензивный эффект может усиливаться, поэтому следует рассмотреть корректировку дозы.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Лерканидипина гидрохлорид противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью или пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин), включая пациентов на диализе (см. Разделы 4.3 и 4.4).

Способ применения

Меры предосторожности, которые необходимо принять перед работой с или введением лекарственного препарата:

- Прием лучше осуществлять утром как минимум за 15 минут до завтрака.
- Этот препарат не следует принимать вместе с грейпфрутовым соком (см. Разделы 4.3 и 4.5).

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ.
- Обструкция выходного отдела левого желудочка
- Застойная сердечная недостаточность
- Нестабильная стенокардия или недавний (в течение 1 месяца) инфаркт миокарда
- Тяжелая печеночная недостаточность
- Тяжелая почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин), включая пациентов на диализе.
- Совместный прием с:
 - сильными ингибиторами CYP3A4 (см. раздел 4.5),
 - циклоспорином (см. раздел 4.5),
 - грейпфрутом или грейпфрутовым соком (см. раздел 4.5).

4.4 Особые предупреждения и меры предосторожности при применении

Синдром слабости синусового узла

Лерканидипин следует с осторожностью назначать пациентам с синдромом слабости синусового узла (без кардиостимулятора).

Дисфункция левого желудочка

Хотя контролируемые гемодинамикой исследования не выявили нарушения функции желудочков, пациентам с дисфункцией левого желудочка следует принимать препарат с осторожностью.

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 длительным действием, для таких пациентов требуется осторожность. Некоторые дигидропиридины могут редко вызывать прекордиальную боль или стенокардию. Очень редко у пациентов с уже имеющейся стенокардией может увеличиться частота, продолжительность или тяжесть этих приступов. Могут наблюдаться единичные случаи инфаркта миокарда (см. Раздел 4.8).

Применение при почечной или печеночной недостаточности

Следует проявлять особую осторожность при лечении пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Хотя обычная рекомендуемая доза 10 мг в сутки может быть приемлемой, увеличение до 20 мг в сутки следует назначать с осторожностью.

У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью антигипертензивный эффект может усиливаться, поэтому следует рассмотреть коррекцию дозы.

Лерканидипин противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью или почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин), включая пациентов на гемо- и перитонеальном диализе (см. Раздел 4.2 и раздел 4.3).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

9582 - 2021

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.

Индукторы CYP3A4

Индукторы CYP3A4, такие как противосудорожные средства (например, фенитоин, карбамазепин) и рифампицин, могут снижать уровни лерканидипина в плазме, и, следовательно, эффективность лерканидипина может быть меньше ожидаемой (см. Раздел 4.5).

Алкоголь

Следует избегать употребления алкоголя, поскольку он может усиливать действие сосудорасширяющих антигипертензивных препаратов (см. Раздел 4.5).

Лактоза

Этот препарат содержит лактозу. Пациенты с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, сильной лактазной недостаточностью или нарушениями всасывания глюкозы и галактозы не должны принимать этот препарат.

Педиатрическая группа населения

Безопасность и эффективность лерканидипина у детей продемонстрированы не были.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Противопоказания к одновременному применениюИнгибиторы CYP3A4

Известно, что лерканидипин метаболизируется ферментом CYP3A4, поэтому ингибиторы CYP3A4, принимаемые одновременно, могут взаимодействовать с метаболизмом и выведением лерканидипина. Исследование взаимодействия с сильным ингибитором CYP3A4, кетоконазолом, показало повышение уровня лерканидипина в плазме (15-кратное увеличение AUC и 8-кратное увеличение C_{max} для эутомера S-лерканидипина).

Следует избегать одновременного назначения лерканидипина с ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, ритонавир, эритромицин, тролеандомицин, кларитромицин) (см. Раздел 4.3).

Циклоспорин

После совместного назначения в плазме наблюдались повышенные уровни как лерканидипина, так и циклоспорина. Исследование на молодых здоровых добровольцах показало, что, когда циклоспорин ввели через 3 часа после приема лерканидипина, уровень лерканидипина в плазме не изменился, в то время как AUC циклоспорина увеличилась на 27%. Однако совместное применение лерканидипина с циклоспорином вызвало 3-кратное увеличение уровня лерканидипина в плазме и увеличение AUC циклоспорина на 21%.

Циклоспорин и лерканидипин не следует применять вместе (см. Раздел 4.3).

Грейпфрут или грейпфрутовый сок

Что касается других дигидропиридинов, лерканидипин чувствителен к ингибированию метаболизма грейпфрутом или грейпфрутовым соком, что приводит к увеличению его системной

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

доступности и усилению гипотензивного эффекта. Лерканидипин нельзя принимать с грейпфрутом или грейпфрутовым соком (см. Раздел 4.3).

НД РБ

Одновременное применение не рекомендуется

9582 - 2021

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.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Циметидин

9582 - 2021

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 лактацияБеременность

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.

Грудное вскармливание

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

Клинические данные по лерканидипину отсутствуют. Обратимые биохимические изменения в головке сперматозоидов, которые могут ухудшить оплодотворение, были зарегистрированы у некоторых пациентов, проходивших лечение с помощью блокаторов каналов. В случаях, когда повторное экстракорпоральное оплодотворение не дало результатов и невозможно найти другое объяснение, следует рассмотреть в качестве причины блокаторы кальциевых каналов.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Лерканидипин оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Тем не менее, следует проявлять осторожность, потому что могут возникнуть головокружение, астения, усталость и редко сонливость.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

4.8 Нежелательные реакции**Резюме профиля безопасности**

9582 - 2021

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

Табличный список побочных реакций

В приведенной ниже таблице побочные реакции, о которых сообщалось в клинических испытаниях и в послерегистрационном опыте, для которых существуют причинно-следственные связи, перечислены по системно-органным классам MedDRA и частоте: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (не может быть оценено по имеющимся данным). В каждой группе по частоте возникновения наблюдаемые побочные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.

Системно-органный класс по MedDRA	Часто	Нечасто	Редко	Неизвестно
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение	Сонливость Обморок	
Нарушения со стороны сердца	Тахикардия Учащенное сердцебиение		Стенокардия	
Нарушения со стороны сосудов	Приливы	Гипотензия		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Диспепсия Тошнота Боль в верхней части живота	Рвота Диарея	Разрастание десны ¹ Мутный перитонеальный экссудат ¹
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				Повышенный уровень трансаминазы в сыворотке ¹
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь Зуд	Крапивница	Ангионевротический отек ¹
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Миалгия		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Полиурия	Поллакиурия	
Общие расстройства и реакции в месте введения	Периферический отек	Астения Усталость	Боль в груди	

¹ побочные реакции из спонтанных сообщений в мировом послерегистрационном опыте

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

9582 - 2021

Описание выбранных побочных реакций

В плацебо-контролируемых клинических испытаниях частота возникновения 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 группе исследования, включая долгосрочные клинические испытания.

Лерканидипин, по-видимому, не влияет отрицательно на уровень сахара в крови или уровень липидов в сыворотке. Некоторые дигидропиридины могут редко вызывать прекордиальную боль или стенокардию. Очень редко у пациентов с уже имеющейся стенокардией может увеличиться частота, продолжительность или тяжесть этих приступов. Могут наблюдаться единичные случаи инфаркта миокарда.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного препарата. Это позволяет осуществлять непрерывный мониторинг соотношения пользы и риска лекарственного препарата.

4.9 Передозировка

В послерегистрационном 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 НРП, 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**5.1 Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: Селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественно сосудистым действием – производные дигидропиридина

Код АТХ: C08CA13

Механизм действия

Лерканидипин является антагонистом кальция группы дигидропиридина и ингибирует трансмембранный приток кальция в сердечную и гладкую мышцы. Механизм его антигипертензивного действия обусловлен прямым релаксантным действием на гладкую мускулатуру сосудов, что снижает общее периферическое сопротивление.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Фармакодинамические эффекты

Несмотря на короткий фармакокинетический период полувыведения из плазмы, лерканидипин обладает длительной антигипертензивной активностью из-за высокого коэффициента мембранного распределения и лишен отрицательных инотропных эффектов из-за высокой селективности в отношении сосудов.

Поскольку расширение сосудов, вызванное *лерканидипина гидрохлоридом*, происходит постепенно, острая гипотензия с рефлекторной тахикардией редко наблюдается у пациентов с гипертензией.

Что касается других асимметричных 1,4-дигидропиридинов, антигипертензивная активность лерканидипина в основном обусловлена 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 ACE-Is, диуретиками или бета-адреноблокаторами.

В дополнение к клиническим испытаниям, проведенным в поддержку показаний к применению, дальнейшее небольшое неконтролируемое, но рандомизированное исследование пациентов с тяжелой гипертензией (среднее $\pm$ СО диастолическое артериальное давление - $114,5 \pm 3,7$ мм рт.ст.) показало, что артериальное давление нормализовалось у 40% из 25 пациентов, получавших дозы *лерканидипина гидрохлорида* 20 мг один раз в сутки и 56% из 25 пациентов, получавших 10 мг два раза в сутки. В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании по сравнению с плацебо у пациентов с изолированной систолической гипертензией лерканидипина гидрохлорид был эффективен в снижении систолического артериального давления со средних начальных значений $172,6 \pm 5,6$ мм рт.ст. до $140,2 \pm 8,7$ мм рт.ст.

В педиатрической группе населения никаких клинических испытаний не проводилось.

5.2 Фармакокинетические свойстваАбсорбция

Лерканидипина гидрохлорид полностью абсорбируется после перорального приема 10-20 мг и пиковых уровней в плазме $3,30 \text{ нг/мл} \pm 2,09 \text{ СО}$ и $7,66 \text{ нг/мл} \pm 5,90 \text{ СО}$ соответственно, это происходит через 1,5-3 часа после приема дозы.

Два энантиомера лерканидипина демонстрируют сходный профиль уровня в плазме: время пиковой концентрации в плазме одинаково, пиковая концентрация в плазме и AUC в среднем в 1,2 раза выше для (S)-энантиомера и периоды полувыведения двух энантиомеров по существу одинаковы. Никакого взаимного превращения энантиомеров "in vivo" не наблюдается.

Из-за высокого пресистемного метаболизма абсолютная биодоступность *лерканидипина гидрохлорида*, перорально вводимого пациентам не натощак, составляет около 10%, хотя она снижается до 1/3 при введении здоровым добровольцам натощак.

Пероральная доступность лерканидипина увеличивается в 4 раза при приеме *лерканидипина гидрохлорида* в течение 2 часов после приема пищи с высоким содержанием жиров. Соответственно, *лерканидипина гидрохлорид* следует принимать перед приемом пищи.

Распределение

Распределение из плазмы к тканям и органам быстрое и обширное.

Поскольку уровни белка в плазме снижаются у пациентов с тяжелой почечной или печеночной дисфункцией, свободная фракция препарата может быть увеличена.

СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
--

Биотрансформация

9582 - 2021

Лерканидипина гидрохлорид интенсивно метаболизируется CYP3A4; в моче или фекалиях не обнаружен исходный препарат. Он преобразуется преимущественно в неактивные метаболиты и около 50% дозы выводится с мочой.

Эксперименты «*in vitro*» с микросомами печени человека показали, что лерканидипин демонстрирует некоторую степень ингибирования CYP3A4 и CYP2D6 при концентрациях в 160 и 40 раз, соответственно, более высоких, чем достигнутые на пике в плазме после дозы 20 мг.

Более того, исследования взаимодействия у людей показали, что лерканидипин не изменяет уровни мидазолама, типичного субстрата CYP3A4, или метопролола, типичного субстрата CYP2D6, в плазме. Таким образом, ингибирование биотрансформации лекарственных средств, метаболизируемых CYP3A4 и CYP2D6, лерканидипина гидрохлоридом при терапевтических дозах не ожидается.

Выведение

Выведение происходит в основном путем биотрансформации.

Был рассчитан средний конечный период полувыведения 8-10 часов, и терапевтическая активность длится в течение 24 часов из-за высокого связывания с липидной мембраной. При повторном приеме накопление не наблюдалось.

Линейность/нелинейность

Пероральный прием *лерканидипина гидрохлорида* приводит к тому, что уровень лерканидипина в плазме не прямо пропорционален дозировке (нелинейная кинетика). После 10, 20 или 40 мг наблюдаемые пиковые концентрации в плазме находились в соотношении 1:3:8, а площади под кривыми концентрация в плазме - время в соотношении - 1:4:18, что свидетельствует о постепенном насыщении пресистемного метаболизма. Соответственно, доступность увеличивается с увеличением дозировки.

Дополнительная информация по особым группам населения

Было продемонстрировано, что у пожилых пациентов и у пациентов с почечной дисфункцией легкой или средней степени тяжести или печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести фармакокинетическое поведение лерканидипина сходно с наблюдаемым в общей группе пациентов; пациенты с тяжелой почечной дисфункцией или пациенты на диализе показали более высокие уровни (около 70%) препарата. У пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью системная биодоступность лерканидипина, скорее всего, увеличивается, так как препарат обычно широко метаболизируется в печени.

5.3 Доклинические данные по безопасности

Доклинические данные не показывают особой опасности для человека, на основании традиционных исследований фармакологической безопасности, токсичности повторных доз, генотоксичности, возможного канцерогенного действия, воздействия на репродуктивную функцию.

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 увеличенную фармакодинамическую активность.

Лерканидипин не был генотоксичным и не имел признаков канцерогенной опасности.

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

СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
--

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.

Лерканидипина гидрохлорид при введении в высоких дозах (12 мг/кг/сутки) во время родов вызывал дистоцию.

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

Метаболиты не оценивались отдельно в исследованиях токсичности.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

ЗАНИДИП-РЕКОРДАТИ 10 мг: круглая, двояковыпуклая таблетка, покрытая пленочной оболочкой светло-желтого или желтого цвета, с риской на одной стороне. Линия перелома на поверхности служит для разламывания таблетки, чтобы её было легче проглотить, а не для деления на равные дозы. По 14, 28 таблеток в блистере из ПВХ пленки/алюминиевой фольги. По 4 блистера по 14 таблеток или по 1 блистеру по 28 таблеток в картонной пачке вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем).

ЗАНИДИП-РЕКОРДАТИ 20 мг: круглая, двояковыпуклая таблетка, покрытая пленочной оболочкой розового или темно-розового цвета, с риской на одной стороне. По 14 таблеток в блистере из ПВХ пленки/алюминиевой фольги. По 2, 4 блистера в картонной пачке вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем).

7. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в недоступном для детей месте.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света, при температуре не выше 25 °С.

Не выбрасывайте лекарственные средства в канализацию или вместе с бытовыми отходами. Попросите фармацевта забрать на уничтожение препараты, которые Вы больше не используете. Это поможет защитить окружающую среду.

Срок годности

3 года. Не используйте это лекарственное средство после истечения срока годности, который указан на картонной коробке и блистере после «Годен до». Дата истечения срока действия относится к последнему дню указанного месяца.

8. УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

Заявитель

Рекордати Ирландия Лтд

Рахинз Ист, Рингаскидди, Ко, Корк, Ирландия

Производитель

Рекордати Химическая и Фармацевтическая Индустрия С.п.А.

Виа Чивитали, 1, Милан 20148, Италия

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь