

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Kapidin 10 mg

Kapidin 20 mg

filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg lerkanidipínium-chloridu, čo zodpovedá 9,4 mg lerkanidipínu.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg lerkanidipínium-chloridu, čo zodpovedá 18,8 mg lerkanidipínu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Kapidin 10 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg monohydrátu laktózy.

Pomocná látka so známym účinkom:

Kapidin 20 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 60 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Kapidin 10 mg: Žlté, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety s veľkosťou 6,5 mm s deliacou ryhou na jednej strane a označením „L“ na druhej strane.

Kapidin 20 mg: Ružové, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety s veľkosťou 8,5 mm s deliacou ryhou na jednej strane a označením „L“ na druhej strane.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť, a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Kapidin je indikovaný dospelým na liečbu miernej až stredne závažnej esenciálnej hypertenzie.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie pre dospelých je 10 mg perorálne jedenkrát denne aspoň 15 minút pred jedlom. Dávku možno podľa individuálnej odpovede pacienta zvýšiť na 20 mg.

Dávka sa má titrovať postupne, pretože maximálny antihypertenzívny účinok sa môže prejaviť až po dvoch týždňoch.

Pre niektorých pacientov, ktorí nedosiahli dostatočnú kontrolu jediným antihypertenzívom, môže byť prínosné doplnenie lerkanidipínu k liečbe blokátorom  $\beta$ -adrenoreceptora (atenolol), diuretikom (hydrochlórtiazid) alebo inhibítorom enzýmu konvertujúceho angiotenzín (kaptopril alebo enalapril).

Krivka závislosti dávky a odpovede je strmá, s plató pri dávkach 20 mg - 30 mg, preto je nepravdepodobné, že sa účinnosť pri vyšších dávkach zlepší, pričom vedľajšie účinky môžu narastať.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Starší pacienti*

Hoci farmakokinetické údaje a klinické skúsenosti naznačujú, že úprava dennej dávky nie je potrebná, na začiatku liečby starších pacientov je potrebná osobitná starostlivosť.

##### *Pediatrická populácia*

Lerkanidipín sa neodporúča podávať deťom ani dospievajúcim vo veku do 18 rokov, pretože klinické skúsenosti nie sú k dispozícii.

##### *Porucha funkcie obličiek alebo pečene*

Na začiatku liečby pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek alebo pečene je potrebná osobitná starostlivosť. Hoci pacienti z týchto podskupín môžu tolerovať zvyčajne odporúčanú dávkovaciu schému, k zvýšeniu dávky na 20 mg denne sa musí pristupovať opatrne. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa antihypertenzívny účinok môže zosilniť, preto je následne potrebné zvážiť úpravu dávky.

Lerkanidipín je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min) vrátane pacientov na hemodialýze (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tablety sa majú užívať s menším množstvom vody aspoň 15 minút pred jedlom.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- Obštrukcia výtokového traktu ľavej komory,
- Neliečené kongestívne zlyhávanie srdca,
- Nestabilná angina pectoris alebo nedávny infarkt myokardu (do 1 mesiaca),
- Závažná porucha funkcie pečene,
- Závažná porucha funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min) vrátane pacientov na hemodialýze,
- Súčasné podávanie
  - so silnými inhibítormi CYP3A4 (pozri časť 4.5),
  - s cyklosporínom (pozri časť 4.5),
  - s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou (pozri časť 4.5).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

##### *Syndróm chorého sínusu*

Pacientom so syndrómom chorého sínusu (ak nemajú zavedený kardiostimulátor) sa má lerkanidipín podávať opatrne.

##### *Dysfunkcia ľavej komory*

Hoci v kontrolovaných hemodynamických štúdiách nebolo zistené zhoršenie komorovej funkcie, je potrebné aj u pacientov s dysfunkciou ľavej komory postupovať so zvýšenou starostlivosťou.

### *Ischemická choroba srdca*

Predpokladá sa, že niektoré krátkodobo pôsobiace dihydropyridíny sa môžu u pacientov s ischemickou chorobou srdca spájať so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom. Aj keď lerkanidipín pôsobí dlhodobo, u takýchto pacientov je potrebné postupovať opatrne.

Niektoré dihydropyridíny môžu zriedkavo vyvolať prekordiálnu bolesť alebo anginu pectoris. Veľmi zriedkavo sa môže u pacientov s už existujúcou anginou pectoris vyskytnúť zvýšená frekvencia, trvanie alebo závažnosť týchto záchvatov.

Môžu byť zaznamenané ojedinelé prípady infarktu myokardu (pozri časť 4.8).

### *Porucha funkcie obličiek alebo pečene*

Na začiatku liečby pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek alebo pečene je potrebné postupovať s osobitnou starostlivosťou. Hoci títo pacienti môžu tolerovať zvyčajnú odporúčanú dávku 10 mg denne, k zvýšeniu dávky na 20 mg denne sa musí pristupovať opatrne. U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa antihypertenzívny účinok môže zosilniť, preto je následne potrebné zvážiť úpravu dávky.

Lerkanidipín je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene alebo u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min) vrátane pacientov na hemodialýze (pozri časti 4.2 a 4.3).

### *Peritoneálna dialýza*

U pacientov na peritoneálnej dialýze sa lerkanidipín spája s rozvojom zakaleného peritoneálneho výtoku. Príčinou zakalenia je zvýšená koncentrácia triglyceridov v peritoneálnom výtoku. Zatiaľ čo mechanizmus nie je známy, zakalenie čoskoro po vysadení lerkanidipínu obvykle ustúpi. Je dôležité uvedomovať si túto súvislosť, pretože zakalený peritoneálny výtok možno chybné zameniť s infekčnou peritonitídou s následnou zbytočnou hospitalizáciou a empirickým podaním antibiotík.

### *Induktory CYP3A4*

Induktory CYP3A4, ako sú antikonvulzíva (napr. fenytoín, karbamazepín) a rifampicín, môžu znižovať plazmatickú hladinu lerkanidipínu a účinnosť lerkanidipínu preto môže byť nižšia, než sa očakáva (pozri časť 4.5).

### *Alkohol*

Je potrebné vyhýbať sa alkoholu, pretože môže zosilniť vazodilatačný účinok antihypertenzív (pozri časť 4.5).

### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lerkanidipínu u detí nie sú preukázané.

### Pomocné látky

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Kontraindikácie súbežného užívania

#### *Inhibitory CYP3A4*

Je známe, že lerkanidipín sa metabolizuje enzýmom CYP3A4, preto môžu súbežne podávané inhibitory CYP3A4 ovplyvniť metabolizmus a elimináciu lerkanidipínu.

Interakčná štúdia so silným inhibítorom CYP3A4 ketokonazolom ukázala značné zvýšenie plazmatických hladín lerkanidipínu (15-násobné zvýšenie AUC a 8-násobné zvýšenie C<sub>max</sub> eutoméru (S)-lerkanidipínu).

Súbežnému podávaniu lerkandipínu s inhibítormi CYP3A4 (napr. ketokonazolom, itrakonazolom, ritonavírom, erytromycínom, troleandomycínom, klaritromycínom) je potrebné sa vyhnúť (pozri časť 4.3).

#### *Cyklosporín*

Po súbežnom podávaní boli zaznamenané zvýšené plazmatické hladiny lerkandipínu aj cyklosporínu. Štúdia s mladými zdravými dobrovoľníkmi ukázala, že pri podaní cyklosporínu tri hodiny po užití lerkandipínu sa plazmatické hladiny lerkandipínu nezmenili, zatiaľ čo AUC cyklosporínu sa zvýšila o 27 %. Súbežné podanie lerkandipínu s cyklosporínom však viedlo k trojnásobnému zvýšeniu plazmatickej hladiny lerkandipínu a k zvýšeniu AUC cyklosporínu o 21 %. Cyklosporín a lerkandipín sa nemajú podávať spolu (pozri časť 4.3).

#### *Grapefruit alebo grapefruitová šťava*

Tak ako iné dihydropyridíny, aj lerkandipín je citlivý na inhibíciu metabolizmu grapefruitom a grapefruitovou šťavou s následným zvýšením systémovej dostupnosti a zvýšením hypotenzívneho účinku. Lerkandipín sa nemá užívať s grapefruitom ani grapefruitovou šťavou (pozri časť 4.3).

#### Súbežné užívanie sa neodporúča

##### *Induktory CYP3A4*

K súbežnému podávaniu lerkandipínu s induktormi CYP3A4, ako sú antikonvulzíva (napr. fenytoín, fenobarbital, karbamazepín) a rifampicín, je potrebné pristupovať opatrne, pretože sa môže znížiť antihypertenzívny účinok. Krvný tlak je potrebné sledovať častejšie než obvykle (pozri časť 4.4).

#### *Alkohol*

Je potrebné vyhýbať sa alkoholu, pretože môže zosilniť vazodilatačný účinok antihypertenzív (pozri časť 4.4).

#### Opatrenia vrátane úpravy dávky

##### *Substráty CYP3A4*

Keď sa lerkandipín predpisuje súbežne s inými substrátmi CYP3A4, ako sú terfenadín, astemizol, antiarytmiká triedy III (napríklad amiodarón, chinidín a sotalol), je potrebné postupovať opatrne.

#### *Midazolam*

Pri súbežnom podávaní dávky 20 mg s midazolamom p. o. starším dobrovoľníkom sa absorpcia lerkandipínu zvýšila (približne o 40 %) a rýchlosť absorpcie sa znížila ( $t_{max}$  sa oddialil z 1,75 na 3 hodiny). Koncentrácie midazolamu sa nezmenili.

#### *Metoprolol*

Pri súbežnom podávaní lerkandipínu s metoprololom,  $\beta$ -blokátorom eliminovaným hlavne pečeňou, sa biologická dostupnosť metoprololu nezmenila, zatiaľ čo biologická dostupnosť lerkandipínu sa znížila o 50 %. Tento účinok môže byť dôsledkom zníženia prietoku krvi pečeňou vyvolaného  $\beta$ -blokátormi a môže sa preto vyskytovať aj pri iných liekoch z tejto triedy. Lerkandipín sa teda môže bezpečne podávať s liekmi blokujúcimi  $\beta$ -adrenoreceptory, ale môže byť potrebná úprava dávky.

#### *Digoxín*

Pri súčasnom podávaní 20 mg lerkandipínu pacientom, ktorí sa chronicky liečia b-metyldigoxínom, neboli zistené žiadne dôkazy farmakokinetickej interakcie. Bolo však zaznamenané zvýšenie  $C_{max}$  digoxínu v priemere o 33 %, zatiaľ čo AUC a obličkový klírens sa významne nezmenili. Pacientov na súbežnej liečbe digoxínom je potrebné dôsledne klinicky sledovať z hľadiska známk toxicity digoxínu.

#### Súbežné užívanie s inými liekmi

##### *Fluoxetín*

V interakčnej štúdii s fluoxetínom (inhibitor CYP2D6 a CYP3A4), ktorá sa uskutočnila s dobrovoľníkmi vo veku  $65 \pm 7$  rokov (priemer  $\pm$  smerodajná odchýlka), sa nepreukázala žiadna klinicky významná zmena farmakokinetiky lerkandipínu.

### *Cimetidín*

Súbežné podávanie cimetidínu v dávke 800 mg denne nespôsobuje významné zmeny hladiny lerkanidipínu v plazme. Pri vyšších dávkach je však potrebná opatrnosť, pretože biologická dostupnosť a hypotenzívny účinok lerkanidipínu sa môžu zvýšiť.

### *Simvastatín*

Pri opakovanom súbežnom podávaní dávky 20 mg lerkanidipínu s dávkou 40 mg simvastatínu sa AUC lerkanidipínu významne nezmenila, zatiaľ čo AUC simvastatínu sa zvýšila o 56 % a AUC jeho aktívneho metabolitu  $\beta$ -hydroxykyseliny o 28 %. Je nepravdepodobné, že by takéto zmeny boli klinicky významné. Pri podávaní lerkanidipínu ráno a simvastatínu večer, ako sa pre tento liek odporúča, sa neočakáva žiadna interakcia.

### *Diuretiká a inhibítory ACE*

Lerkanidipín bol bezpečne podávaný s diuretikami a inhibítormi ACE.

### *Iné lieky ovplyvňujúce krvný tlak*

Tak ako v prípade všetkých antihypertenzív, aj pri podávaní lerkanidipínu s inými liekmi ovplyvňujúcimi krvný tlak, ako sú alfablokátory na liečbu príznakov súvisiacich s močovými cestami, tricyklické antidepresíva a neuroleptiká, možno zaznamenať zvýšené hypotenzívne účinky. Naopak zníženie hypotenzívneho účinku možno zaznamenať pri súbežnom podávaní s kortikosteroidmi.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

O podávaní lerkanidipínu gravidným ženám nie sú k dispozícii žiadne údaje. Štúdie na zvieratách neukázali teratogénny účinok lerkanidipínu (pozri časť 5.3), ale s inými dihydropyridínovými zlúčeninami boli takéto účinky zaznamenané.

Lerkanidipín sa neodporúča podávať v tehotenstve ani ženám v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu (pozri časť 4.4).

### Dojčenie

Nie je známe, či sa lerkanidipín/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko pre novorodenca/dojča nemožno vylúčiť. Lerkanidipín sa nemá užívať pri dojčení.

### Fertilita

Klinické údaje pre lerkanidipín nie sú k dispozícii. U niektorých pacientov liečených blokátormi kanála boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermíí, ktoré môžu narušiť oplodnenie. Pokiaľ nie je možné nájsť iné vysvetlenie, je v prípadoch opakovaného neúspešného oplodnenia *in vitro* potrebné zvážiť možnosť, že príčinou sú blokátory kalciového kanála.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Lerkanidipín má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Je však potrebné postupovať opatrne, pretože sa môže vyskytnúť závrat, asténia, únava a zriedkavo somnolencia.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť lerkanidipínu v dávke 10 mg – 20 mg jedenkrát denne sa hodnotila v dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaní (v ktorých 1 200 pacientov dostávalo lerkanidipín a 603 pacientov dostávalo placebo) a v aktívne kontrolovaných a nekontrolovaných dlhodobých klinických skúšaní spolu u 3 676 pacientov s hypertenziou, ktorí dostávali lerkanidipín. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami v klinických skúšaní a z postmarketingových skúseností sú: periférny edém, bolesť hlavy, sčervenenie, tachykardia a palpitácie.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V nasledujúcej tabuľke sú podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie uvedené nežiaduce reakcie, pri ktorých existuje primeraný príčinný vzťah, hlásené v klinických skúšaníach a z celosvetových postmarketingových skúsenosti:

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

V každej skupine frekvencie sú zaznamenané nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

<b>Trieda orgánových systémov MedDRA</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie na liek</b>
Poruchy imunitného systému	zriedkavé	precitlivenosť
Poruchy nervového systému	časté	bolesť hlavy
	menej časté	závrat
	zriedkavé	somnolencia, synkopa
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	časté	tachykardia, palpitácie
	zriedkavé	angina pectoris
Poruchy ciev	časté	sčervenenie
	menej časté	hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	menej časté	dyspepsia, nauzea, bolesť v epigastriu
	zriedkavé	vracanie, hnačka
	neznáme	hypertrofia d'asna <sup>1</sup> , zakalený peritoneálny výtok <sup>1</sup>
Poruchy pečene a žlčových ciest	neznáme	zvýšená hladina transaminázy v sére <sup>1</sup>
Poruchy kože a podkožného tkaniva	menej časté	vyrážka, pruritus
	zriedkavé	žihľavka
	neznáme	angioedém <sup>1</sup>
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	menej časté	myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest	menej časté	polyúria
	zriedkavé	polakizúria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	periférny edém
	menej časté	asténia, únava
	zriedkavé	bolesť na hrudi

<sup>1</sup>Nežiaduce reakcie zo spontánnych hlásení z celosvetových postmarketingových skúseností.

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

V placebom kontrolovaných klinických skúšaníach bola incidencia periférneho edému 0,9 % s lerkandipínom v dávke 10 mg – 20 mg a 0,83 % s placebom. V celkovej populácii štúdií vrátane dlhodobých klinických skúšaní dosiahla táto frekvencia 2 %.

Zdá sa, že lerkandipín nemá nežiaduci vplyv na hladinu cukru v krvi ani hladinu lipidov v sére.

Niektoré dihydropyridíny môžu zriedkavo vyvolať prekordálnu bolesť alebo anginu pectoris. Veľmi zriedkavo sa môže u pacientov s už existujúcou anginou pectoris vyskytnúť zvýšená frekvencia, trvanie alebo závažnosť týchto záchvatov. Môžu byť zaznamenané ojedinelé prípady infarktu myokardu.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)

## **4.9 Predávkovanie**

V postmarketingových skúsenostiach s lerkanidipínom boli hlásené niektoré prípady predávkovania v rozsahu od 30 mg – 40 mg do 800 mg vrátane hlásení pokusu o samovraždu.

### Príznaky

Tak ako v prípade iných dihydropyridínov, predávkovanie lerkanidipínom vedie k nadmernej periférnej vazodilatácii s výraznou hypotenziou a reflexnou tachykardiou. Pri veľmi vysokých dávkach však môže periférna selektivita vymiznúť, čo spôsobuje bradykardiu a negatívne inotropný účinok. Najčastejšie nežiaduce reakcie lieku spojené s prípadmi predávkovania sú hypotenzia, závrat, bolesť hlavy a palpitácie.

### Liečba

Klinicky významná hypotenzia vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podporu vrátane častého monitorovania činnosti srdca a dýchania, vyloženia končatín do zvýšenej polohy a sledovania objemu cirkulujúcich tekutín a vylúčeného moču. Vzhľadom na predĺžený farmakologický účinok lerkanidipínu je veľmi dôležité sledovať kardiovaskulárny stav pacienta aspoň 24 hodín. Keďže liek sa vo vysokej miere viaže na proteíny, dialýza pravdepodobne nebude účinná. Pacientov, u ktorých sa predpokladá stredne závažná až závažná intoxikácia, je potrebné sledovať v prostredí so zvýšenou starostlivosťou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Blokátory kalciového kanála, selektívne blokátory kalciového kanála s prevažne vaskulárnym účinkom; ATC kód: C08CA13.

### Mechanizmus účinku

Lerkanidipín je antagonistu vápnika zo skupiny dihydropyridínov, ktorý inhibuje transmembránový prísun vápnika do srdcového svalu a hladkej svaloviny. Mechanizmus jeho antihypertenzívneho účinku spočíva v priamom relaxačnom účinku na hladkú svalovinu ciev, čím znižuje celkovú periférnu rezistenciu.

### Farmakodynamické účinky

Napriek krátkemu farmakokinetickému biologickému polčasu v plazme má lerkanidipín vďaka vysokému membránovému rozdeľovaciemu koeficientu predĺžený antihypertenzívny účinok a nemá negatívne inotropný účinok, pretože je vysoko vaskulárne selektívny.

Keďže vazodilatácia navodená lerkanidipínom nastupuje postupne, akútna hypotenzia s reflexnou tachykardiou bola u hypertenzívnych pacientov zaznamenaná zriedkavo.

Tak ako v prípade iných asymetrických 1,4-dihydropyridínov, aj antihypertenzívny účinok lerkanidipínu vzniká najmä pôsobením jeho (S)-enantioméru.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinická účinnosť a bezpečnosť lerkanidipínu v dávke 10 mg – 20 mg jedenkrát denne sa hodnotila v dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaniach (v ktorých 1 200 pacientov dostávalo lerkanidipín a 603 pacientov dostávalo placebo) a v aktívne kontrolovaných a nekontrolovaných dlhodobých klinických skúšaniach spolu u 3 676 pacientov s hypertenziou. Väčšina

klinických skúšaní sa uskutočnila s pacientmi s miernou až stredne závažnou esenciálnou hypertenziou (vrátane starších pacientov a pacientov s diabetom), ktorí dostávali lerkandipín samotný alebo v kombinácii s inhibítormi ACE, diuretikami alebo betablokátormi.

Okrem klinických štúdií vykonaných na potvrdenie terapeutických indikácií sa v ďalších malých nekontrolovaných ale randomizovaných štúdiách s pacientmi so závažnou hypertenziou (priemerne  $\pm$  smerodajná odchýlka diastolického krvného tlaku  $114,5 \pm 3,7$  mmHg) preukázalo, že krvný tlak sa normalizoval u 40 % z 25 pacientov, ktorí dostávali dávku 20 mg lerkandipínu jedenkrát denne, a u 56 % z 25 pacientov, ktorí dostávali dávku 10 mg dvakrát denne. V dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdiu u pacientov s izolovanou systolickou hypertenziou lerkandipín účinne znížil systolický krvný tlak z počiatočných priemerných hodnôt  $172,6 \pm 5,6$  mmHg na  $140,2 \pm 8,7$  mmHg.

V pediatrickej populácii sa neuskutočnilo žiadne klinické skúšanie.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Po perorálnom podaní 10 mg – 20 mg sa lerkandipín úplne absorbuje a maximálne hladiny v plazme  $3,30$  ng/ml  $\pm$   $2,09$  smerodajná odchýlka a  $7,66$  ng/ml  $\pm$   $5,90$  smerodajná odchýlka, v uvedenom poradí, sú dosiahnuté približne 1,5 – 3 hodiny po podaní.

Obidva enantioméry lerkandipínu majú podobný profil plazmatických hladín: čas do maximálnej koncentrácie v plazme je rovnaký, maximálna koncentrácia v plazme a AUC sú v priemere 1,2-krát vyššie v prípade (S) enantioméru a eliminačné polčasy oboch enantiomérov sú v podstate rovnaké. „*In vivo*“ interkonverzia enantiomérov nebola zaznamenaná.

Vzhľadom na vysoký metabolizmus pri prvom prechode pečeňou je biologická dostupnosť lerkandipínu podaného perorálne pacientom s normálnym stravovacím režimom približne 10 %, avšak pri podaní zdravým dobrovoľníkom nalačno sa znižuje na 1/3.

Dostupnosť perorálneho lerkandipínu sa zvyšuje 4-násobne, keď sa lerkandipín užije do dvoch hodín po jedle s vysokým obsahom tukov. Lerkandipín sa má preto užívať pred jedlom.

### Distribúcia

Distribúcia z plazmy do tkanív a orgánov je rýchla a extenzívna.

Rozsah väzby lerkandipínu na proteíny v sére prevyšuje 98 %. Keďže u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo pečene sú hladiny proteínov v plazme znížené, voľná frakcia lieku sa môže zvýšiť.

### Biotransformácia

Lerkandipín sa vo veľkej miere metabolizuje prostredníctvom CYP3A4. Pôvodné liečivo sa nenachádzalo v moči ani stolici. Konvertuje sa prevažne na neúčinné metabolity a približne 50 % dávky sa vylučuje močom.

Pokusy *in vitro* s ľudskými pečeňovými mikrozómami preukázali, že lerkandipín v určitej miere inhibuje CYP3A4 a CYP2D6, a to pri koncentráciách 160- a 40-násobne vyšších, v uvedenom poradí, ako sú maximálne koncentrácie v plazme po podaní dávky 20 mg.

Interakčné štúdie u ľudí navyše preukázali, že lerkandipín nezmenil plazmatické hladiny midazolamu, čo je typický substrát CYP3A4, ani metoprololu, čo je typický substrát CYP2D6. Nepredpokladá sa preto, že by lerkandipín pri terapeutických dávkach inhiboval biotransformáciu liekov metabolizovaných prostredníctvom CYP3A4 a CYP2D6.



### Eliminácia

K eliminácii dochádza v zásade biotransformáciou. Stanovený bol priemerný terminálny polčas eliminácie 8 – 10 hodín, pričom terapeutický účinok pretrváva 24 hodín v dôsledku vysokej väzby na lipidovú membránu. Po opakovanom podávaní nebola pozorovaná žiadna akumulácia.

### Linearita/nelinearita

Hladiny lerkanidipínu v plazme po perorálnom podaní lerkanidipínu nie sú priamo úmerné dávkovaniu (nelineárna kinetika). Maximálne koncentrácie v plazme zaznamenané po dávkach 10 mg, 20 mg alebo 40 mg boli v pomere 1:3:8 a plochy pod krivkami vyjadrujúcou plazmatickú koncentráciu v čase boli v pomere 1:4:18, čo svedčí o progresívnej saturácii metabolizmu pri prvom prechode pečeňou. Dostupnosť sa preto zvyšuje so zvyšujúcou sa dávkou.

### Osobitné skupiny pacientov

U starších pacientov a u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek alebo miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene bolo preukázané, že farmakokinetika lerkanidipínu je podobná farmakokinetike zaznamenatej v celkovej populácii pacientov. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo pacientov na dialýze boli hladiny lieku vyššie (približne 70 %). U pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene bude systémová biologická dostupnosť lerkanidipínu pravdepodobne vyššia, pretože liek sa za normálnych okolností vo veľkej miere metabolizuje v pečeni.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Vo farmakologických štúdiách bezpečnosti so zvieratami sa pri antihypertenzívnych dávkach neukázali žiadne účinky na autonómny nervový systém, centrálny nervový systém ani na funkciu gastrointestinálneho traktu.

Relevantné účinky zaznamenané v dlhodobých štúdiách s potkanmi a psami súviseli (priamo alebo nepriamo) so známymi účinkami vysokých dávok blokátorov kalciového kanála a boli prevažne odrazom nadmernej farmakodynamickej aktivity.

Lerkanidipín nebol genotoxický a nevykazoval známky karcinogénneho rizika.

Liečba lerkanidipínom nemala vplyv na fertilitu ani celkovú reprodukčnú výkonnosť u potkanov.

U potkanov a králikov sa neprejavili žiadne známky teratogénneho účinku, avšak u potkanov vysoké dávky lerkanidipínu navodili straty pred implantáciou a po nej a spomalenie vývoja plodu.

Lerkanidipínium-chlorid podaný vo vysokej dávke (12 mg/kg/deň) počas pôrodu navodil dystokiu.

Distribúcia lerkanidipínu a/alebo jeho metabolitov u gravidných zvierat ani ich vylučovanie do materského mlieka sa neskúmali.

V štúdiách toxicity sa metabolity nehodnotili samostatne.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

stearát horečnatý

povidón

sodná soľ karboxymetylškrobu (typu A)

monohydrát laktózy

mikrokryštalická celulóza

Filmotvorná vrstva

makrogol  
čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol  
mastenec  
oxid titaničitý (E 171)  
žltý oxid železitý (E 172)  
červený oxid železitý (E 172) (len Kapidin 20 mg)

**6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

**6.3 Čas použiteľnosti**

Alu/PVC/PVDC blister

2 roky

HDPE nádoba

3 roky

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Alu/PVC/PVDC blister: Uchovávať pri teplote do 30 °C. Uchovávať v pôvodnom blistrovom balení na ochranu pred vlhkosťou.

HDPE nádoby: Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávať v nádobe na tablety. Nádobu uchovávať pevne uzavretú na ochranu pred vlhkosťou.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Alu/PVC/PVDC blister s pretlačacou fóliou.  
HDPE nádoba uzavretá zataveným LDPE uzáverom.

Veľkosti balenia:

Alu/PVC/PVDC blistre: 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98, 100 filmom obalených tabliet.  
HDPE nádoby: 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Zentiva, k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy  
Česká republika

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Kapidin 10 mg: 58/0044/22-S  
Kapidin 20 mg: 58/0045/22-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 14. marca 2022

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

12/2022