

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kapidin 10 mg potahované tablety

Kapidin 20 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg lerkanidipin-hydrochloridu, což odpovídá 9,4 mg lerkanidipinu.

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg lerkanidipin-hydrochloridu, což odpovídá 18,8 mg lerkanidipinu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Kapidin 10 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 30 mg monohydrátu laktózy.

Pomocná látka se známým účinkem:

Kapidin 20 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 60 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Kapidin 10 mg: žluté kulaté bikonvexní potahované tablety o průměru 6,5 mm s půlicí rýhou na jedné straně, označené písmenem „L“ na druhé straně.

Kapidin 20 mg: růžové kulaté bikonvexní potahované tablety o průměru 8,5 mm s půlicí rýhou na jedné straně, označené písmenem „L“ na druhé straně.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Kapidin je indikován k léčbě dospělých s mírně až středně závažnou esenciální hypertenzí.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka u dospělých je 10 mg perorálně jednou denně, a to nejméně 15 minut před jídlem. Dávka může být v závislosti na individuální odpovědi pacienta zvýšena na 20 mg.

Úprava dávky musí být prováděna postupně, protože maximální antihypertenzní účinek může být někdy patrný až po 2 týdnech léčby.

U některých pacientů, kteří nejsou dostatečně kompenzováni jedním antihypertenzivem, může být výhodné přidání lerkandipinu ke stávající léčbě  $\beta$ -blokátozem (atenolol), diuretikem (hydrochlorothiazid) nebo inhibítozem ACE (kaptopril nebo enalapril).

Protože křivka závislosti účinku na dávce je při dávkách mezi 20–30 mg strmá a následuje plató, není pravděpodobné, že by se při vyšších dávkách účinnost přípravku zvyšovala; nežádoucí účinky by se však mohly zvýšit.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Starší pacienti*

I když farmakokinetické údaje a klinické zkušenosti ukazují, že u starších pacientů není třeba upravovat denní dávky, při zahajování léčby starších pacientů je nutné postupovat velmi opatrně.

##### *Pediatrická populace*

Použití lerkandipinu u dětí a dospívajících mladších 18 let se nedoporučuje, protože nejsou žádné klinické zkušenosti s jeho použitím.

##### *Porucha funkce ledvin nebo jater*

Při zahajování léčby u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater je nutná zvýšená opatrnost. I když obvykle doporučované dávkovací schéma mohou tito pacienti dobře snášet, zvýšení dávky na 20 mg denně se musí provádět s opatrností. U pacientů s poruchou funkce jater může být antihypertenzní účinek zvýšený, proto je u těchto pacientů třeba zvážit úpravu dávkování.

Užívání lerkandipinu je kontraindikováno u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebo těžkou poruchou funkce ledvin (rychlost GFR < 30 ml/min) včetně pacientů podstupujících hemodialýzu (viz body 4.3 a 4.4).

#### Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se mají užívat s trochou vody, nejlépe ráno alespoň 15 minut před snídaní.

Tento přípravek nesmí být užíván spolu s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou (viz body 4.3. a 4.5).

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Obstrukce výtokové části levé komory.
- Neléčené městnavé srdeční selhání.
- Nestabilní angina pectoris nebo nedávný infarkt myokardu (v období do 1 měsíce).
- Těžká porucha funkce jater.
- Těžká porucha funkce ledvin (GFR < 30 ml/min), včetně pacientů podstupujících hemodialýzu.
- Současné podávání s:
  - silnými inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.5),
  - cyklosporinem (viz bod 4.5),
  - grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou (viz bod 4.5).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### *Syndrom chorého sinu*

Zvláštní opatrnost je nutná při podávání lerkandipinu pacientům se syndromem chorého sinu (pokud nemá pacient implantovaný kardiostimulátor).

### *Dysfunkce levé komory*

I když kontrolované studie hemodynamiky žádné poškození funkce komor nezjistily, opatrnost je nutná u pacientů s dysfunkcí levé komory.

### *Ischemická choroba srdeční*

Předpokládá se, že používání některých krátkodobě působících dihydropyridinů může být spojeno se zvýšením kardiovaskulárního rizika u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. I když lerkandipin působí dlouhodobě, u těchto pacientů je nutná opatrnost.

Některé dihydropyridiny mohou vzácně vyvolat prekordální bolesti nebo anginu pectoris. Velmi vzácně mohou pacienti s již přítomnou anginou pectoris pozorovat zvýšení frekvence, trvání nebo závažnosti záchvatů. V ojedinělých případech se může vyskytnout infarkt myokardu (viz bod 4.8).

### *Porucha funkce ledvin nebo jater*

Při zahajování léčby u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater je nutná zvýšená opatrnost. I když obvykle doporučenou dávku 10 mg denně mohou tito pacienti dobře snášet, zvýšení dávky na 20 mg denně se musí provádět s opatrností. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater může dojít ke zvýšení antihypertenzního účinku, a proto je třeba zvážit úpravu dávkování.

Používání lerkandipinu je kontraindikováno u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min), včetně pacientů podstupujících hemodialýzu (viz body 4.2 a 4.3).

### *Peritoneální dialýza*

Lerkandipin je spojován s vývojem peritoneálního kalného výtoku u pacientů s peritoneální dialýzou. Zákal je způsoben zvýšenou koncentrací triglyceridů v peritoneálním výtoku. Zatímco mechanismus není znám, zákal má tendenci odeznít brzy po vysazení lerkandipinu. Jedná se o důležitou asociaci, jak lze rozpoznat peritoneální kalný výtok, který může být mylně zaměňován za infekční peritonitidu s následnou zbytečnou hospitalizací a empirickým podáváním antibiotik.

### *Induktory CYP3A4*

Induktory CYP3A4, jako jsou např. antikonvulziva (např. fenytoin, karbamazepin) a rifampicin, mohou snižovat hladiny lerkandipinu v plazmě, účinnost lerkandipinu může proto být v takových případech nižší, než se předpokládá (viz bod 4.5).

### *Alkohol*

Alkohol může zesilovat působení antihypertenziv s vazodilatačním účinkem, proto je nutné se během užívání přípravku vyvarovat konzumace alkoholu (viz bod 4.5).

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost lerkandipinu nebyla u dětí mladších 12 let a dospívajících ve věku 12 - 18 let prokázána.

### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Kontraindikace souběžného použití

#### *Inhibitory CYP3A4*

O lerkandipinu je známo, že se metabolizuje enzymem CYP3A4, a proto při současném podávání inhibitorů CYP3A4 může docházet k interakci s metabolismem a eliminací lerkandipinu.

Studie interakcí se silným inhibitorem CYP3A4, ketokonazolem, prokázala značné zvýšení hladin lerkanidipinu v plazmě (15násobné zvýšení AUC a 8násobné zvýšení  $C_{max}$  u eutomeru S-lerkanidipinu).

Je třeba se vyvarovat současného podávání lerkanidipinu s inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazolem, itrakonazolem, ritonavirem, erythromycinem, troleandomycinem, klarithromycinem), viz bod 4.3.

#### *Cyklosporin*

Po současném podání lerkanidipinu a cyklosporinu bylo pozorováno zvýšení koncentrace obou látek v plazmě. Studie provedená u mladých zdravých dobrovolníků ukázala, že pokud byl cyklosporin podán za 3 hodiny po užití lerkanidipinu, plazmatické hladiny lerkanidipinu se nezměnily, avšak AUC cyklosporinu se zvýšila o 27 %. Současné podání lerkanidipinu a cyklosporinu však způsobilo trojnásobné zvýšení plazmatických hladin lerkanidipinu a zvýšení AUC cyklosporinu o 21 %. Cyklosporin a lerkanidipin nesmí být podávány současně (viz bod 4.3).

#### *Grapefruit nebo grapefruitová šťáva*

Podobně jako ostatní dihydropyridiny je lerkanidipin citlivý na inhibici metabolismu grapefruitem a grapefruitovou šťávou, což má za následek zvýšení jeho systémové dostupnosti a zvýšení hypotenzního účinku.

Lerkanidipin nesmí být užíván současně grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou (viz bod 4.3).

#### Současné podávání se nedoporučuje

##### *Induktory CYP3A4*

Opatrnost je třeba při současném podávání lerkanidipinu s induktory CYP3A4, jako jsou antikonvulziva (např.: fenytoin, fenobarbital a karbamazepin) a rifampicin, protože může dojít ke snížení antihypertenzního účinku. Krevní tlak pak musí být sledován častěji než obvykle (viz bod 4.4).

##### *Alkohol*

Při léčbě je třeba vyvarovat se konzumace alkoholu, protože alkohol může zesilovat vazodilatační účinek antihypertenziv (viz bod 4.4).

#### Bezpečnostní opatření včetně úpravy dávky

##### *Substráty CYP3A4*

Opatrnost je nutná při současném podávání lerkanidipinu a dalších substrátů CYP3A4, jako jsou např. terfenadin, astemizol, antiarytmika III. třídy (např.: amiodaron, chinidin a sotalol).

##### *Midazolam*

Při současném podání dávky 20 mg lerkanidipinu a midazolamu p. o. starším dobrovolníkům došlo ke zvýšení absorpce lerkanidipinu (přibližně o 40 %), zatímco rychlost absorpce se naopak snížila ( $t_{max}$  se prodloužil z 1,75 na 3 hodiny). Koncentrace midazolamu nebyla ovlivněna.

##### *Metoprolol*

Při současném podávání lerkanidipinu s metoprololem, což je  $\beta$ -blokátor vylučovaný zejména játry, nedošlo ke změně biologické dostupnosti metoprololu, zatímco biologická dostupnost lerkanidipinu se snížila o 50 %. Tento efekt může být vyvolán snížením průtoku krve játry způsobeným  $\beta$ -blokátorem a může se vyskytnout u ostatních léků z této skupiny. Lerkanidipin může být tedy bezpečně podáván s  $\beta$ -blokátory, avšak může být nutná úprava jeho dávkování.

##### *Digoxin*

Při současném podávání 20 mg lerkanidipinu pacientům současně dlouhodobě léčeným  $\beta$ -methyl digoxinem nebyly prokázány žádné známky farmakokinetické interakce. Avšak došlo k průměrnému zvýšení  $C_{max}$  digoxinu o 33 %, přičemž AUC a renální clearance se významně nezměnily. Pacienti současně léčení digoxinem mají být pečlivě klinicky sledováni s ohledem na známky toxicity digoxinu.

### Současné užívání s jinými léky

#### *Fluoxetin*

Studie interakcí s fluoxetinem (inhibitor CYP2D6 a CYP3A4) provedená u dobrovolníků ve věku 65 ± 7 let (průměr ± SD) neprokázala klinicky významné změny ve farmakokinetice lerkanidipinu.

#### *Cimetidin*

Současné podávání cimetidinu v dávce 800 mg denně nezpůsobuje významné změny plazmatických hladin lerkanidipinu. Při podávání vyšších dávek je však nutná opatrnost, protože biologická dostupnost i hypotenzní účinek lerkanidipinu mohou být zvýšeny.

#### *Simvastatin*

Při opakovaném současném podávání 20 mg lerkanidipinu a 40 mg simvastatinu se AUC lerkanidipinu významně nezměnila, avšak AUC simvastatinu se zvýšila o 56 % a AUC jeho aktivního metabolitu, β-hydroxykyseliny, se zvýšila o 28 %. Není pravděpodobné, že by tyto změny měly klinický význam. Interakce se nepředpokládají, pokud je lerkanidipin podáván ráno a simvastatin večer tak, jak je to u tohoto léčiva doporučováno.

#### *Diuretika a ACE inhibitory*

Lerkanidipin lze bezpečně podávat spolu s diuretiky a inhibitory ACE.

#### *Jiné léky ovlivňující krevní tlak*

Stejně jako u všech antihypertenzivních léků, lze pozorovat zvýšené hypotenzní účinky při podávání lerkanidipinu s jinými léky ovlivňujícími krevní tlak, jako jsou alfablokátory k léčbě močových příznaků, tricyklická antidepresiva, neuroleptika. Na druhou stranu, při souběžném podávání s kortikosteroidy může být pozorováno snížení hypotenzního účinku.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o používání lerkanidipinu u těhotných žen. Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinky lerkanidipinu (viz bod 5.3), ale ukázalo se, že některé jiné látky ze skupiny dihydropyridinů působí u zvířat teratogenně.

Lerkanidipin se nedoporučuje podávat těhotným ženám nebo ženám ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepční metodu (viz bod 4.4).

### Kojení

Není známo, zda se lerkanidipin/jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Nebezpečí pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Lerkanidipin nemá být během kojení užíván.

### Fertilita

Nejsou známa žádná klinická data při léčbě lerkanidipinem. Reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermií, které mohou poškodit plodnost, byly hlášeny u některých pacientů léčených blokátory kanálů. V případech, kdy je opakované oplodnění in vitro neúspěšné a kde nelze nalézt jiné vysvětlení, má být zvážena možnost blokátorů kalciových kanálů jako příčina.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Lerkanidipin má minoritní vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Opatrnosti je ale třeba, protože se při užívání přípravku může objevit malátnost, astenie, únava a vzácně i somnolence.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost lerkanidipinu v dávce 10-20 mg jednou denně byla hodnocena ve dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích (u 1 200 pacientů užívajících lerkanidipin a 603

pacientů léčených placebem) a v kontrolovaných a nekontrolovaných dlouhodobých klinických studiích na celkem 3 676 hypertenzních pacientech léčených lerkandipinem. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích a po uvedení na trh jsou: periferní edém, bolest hlavy, zrudnutí, tachykardie a palpitace.

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V níže uvedené tabulce jsou nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích a po celém světě po uvedení přípravku na trh, pro které existuje přiměřený kauzální vztah, uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence dle MedDRA:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvencí jsou pozorované nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<b>Třída orgánových systémů dle MeDRA</b>	<b>Četnost</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Hypersenzitivita
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závrať
	Vzácné	Somnolence, synkopa
Srdeční poruchy	Časté	Tachykardie, palpitace
	Vzácné	Angina pectoris
Cévní poruchy	Časté	Zrudnutí
	Méně časté	Hypotenze
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Dyspepsie, nauzea, bolest horní části břicha
	Vzácné	Zvracení, průjem
	Není známo	Ginviální hypertrofie <sup>1</sup> , peritoneální kalný výtok <sup>1</sup>
Hepatobiliární poruchy	Není známo	Zvýšení hodnoty sérové transaminázy <sup>1</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Vyrážka, pruritus
	Vzácné	Kopřivka
	Není známo	Angioedém <sup>1</sup>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Méně časté	Myalgie
Poruchy ledvín a močových cest	Méně časté	Polyurie
	Vzácné	Polakisurie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Periferní edém
	Méně časté	Astenie, únava
	Vzácné	Bolest na hrudi

<sup>1</sup>nežádoucí účinky ze spontánního hlášení po celém světě po uvedení přípravku na trh

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

V placebem kontrolovaných klinických studiích byla incidence periferního edému 0,9 % s lerkandipinem 10-20 mg a 0,83 % s placebem. Tato frekvence dosáhla 2 % celkové studované populace včetně dlouhodobých klinických studií.

Nezdá se, že lerkandipin nepříznivě ovlivňuje hladinu cukru v krvi nebo hladiny lipidů v séru. Některé dihydropyridiny mohou zřídka vést k prekordiální bolesti nebo angině pectoris. Velmi vzácně mohou pacienti s preexistující anginou pectoris zaznamenat zvýšenou frekvenci, trvání nebo závažnost těchto onemocnění. Mohou být pozorovány izolované případy infarktu myokardu.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48  
100 41 Praha 10  
webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

#### **4.9 Předávkování**

V rámci postmarketingového sledování lerkanidipinu byly hlášeny některé případy předávkování v rozmezí 30-40 mg až 800 mg včetně hlášení pokusu spáchat sebevraždu.

##### Příznaky

Stejně jako u jiných dihydropyridinů má předávkování lerkanidipinem nadměrnou periferní vazodilataci s výraznou hypotenzí a reflexní tachykardií. Při velmi vysokých dávkách však může dojít ke ztrátě periferní selektivity, což způsobuje bradykardii a negativní inotropní účinek. Nejčastější nežádoucí účinky spojené s případy předávkování byly hypotenze, závratě, bolest hlavy a palpitace.

##### Léčba

Klinicky významná hypotenze vyžaduje aktivní kardiovaskulární podporu včetně častého sledování srdečních a respiračních funkcí, zvednutí končetin a pozornost věnovanou objemu cirkulující tekutiny a odtoku moči. Vzhledem k prodlouženému farmakologickému účinku lerkanidipinu je nezbytné, aby byl kardiovaskulární stav pacienta sledován nejméně po dobu 24 hodin. Vzhledem k tomu, že přípravek má vysokou vazebnou kapacitu na bílkovinu, není pravděpodobně účinná dialýza. Pacienti, u kterých se předpokládá středně těžká až těžká intoxikace, mají být pozorně sledováni.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Blokátory kalciových kanálů, selektivní blokátory kalciových kanálů s převážně vaskulárními účinky.  
ATC kód: C08CA13.

##### Mechanismus účinku

Lerkanidipin je kalciový blokátor ze skupiny dihydropyridinů, který inhibuje transmembránový vstup kalcia do buněk srdečního svalu a buněk hladkých svalů. Mechanismus jeho antihypertenzního účinku je dán přímým relaxačním účinkem na hladkou svalovinu cév, a tedy i snížením celkové periferní rezistence.

##### Farmakodynamické účinky

Lerkanidipin má přes svůj krátký plazmatický poločas dlouhotrvající antihypertenzní účinek, což je dáno jeho vysokým membránovým rozdělovacím koeficientem. Vzhledem k vysoké vaskulární selektivitě nemá lerkanidipin negativně inotropní účinky.

Protože vazodilatace navozená lerkanidipinem má pozvolný nástup, byla u pacientů s hypertenzí jen vzácně pozorována akutní hypotenze s reflexní tachykardií.

Podobně jako u ostatních asymetrických 1,4-dihydropyridinů je antihypertenzní účinek lerkanidipinu přičítán zejména jeho (S)-enantiomeru.

##### Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost a bezpečnost lerkanidipinu v dávce 10-20 mg jednou denně byla hodnocena ve dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných klinických studiích (u 1 200 pacientů užívajících lerkanidipin a 603 pacientů, kteří dostávali placebo) a u léčených a nekontrolovaných dlouhodobých klinických studiích na celkem 3 676 hypertenzních pacientech. Většina klinických studií byla provedena u pacientů s mírnou až středně závažnou esenciální hypertenzí (včetně starších a

diabetických pacientů), kteří dostávali samotný lerkaniidipin nebo v kombinaci s ACEIs, diuretika nebo  $\beta$ -blokátory.

Kromě klinických studií provedených za účelem průkazu terapeutických indikací, byla provedena další malá nekontrolovaná, avšak randomizovaná, studie u pacientů se závažnou hypertenzí (průměrný diastolický krevní tlak  $\pm$  SD 114,5  $\pm$  3,7 mm Hg), která prokázala normalizaci krevního tlaku u 40 % z 25 pacientů léčených 20 mg lerkaniidipinu 1x denně a u 56 % z 25 pacientů léčených dávkou 10 mg lerkaniidipinu 2x denně. V další dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii provedené u pacientů s izolovanou systolickou hypertenzí byl lerkaniidipin účinný ve snížení systolického krevního tlaku z průměrné původní hodnoty 172,6  $\pm$  5,6 mm Hg na 140,2  $\pm$  8,7 mm Hg.

V pediatrické populaci nebyla provedena žádná klinická studie.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Lerkaniidipin se po perorálním podání v dávce 10-20 mg zcela absorbuje a maximálních koncentrací v plazmě 3,30  $\pm$  2,09 ng/ml po 10 mg, resp. 7,66  $\pm$  5,90 ng/ml po 20 mg je dosaženo přibližně za 1,5-3 hodiny po podání.

Oba enantiomery lerkaniidipinu mají podobný profil plazmatické koncentrace: doba potřebná k dosažení maximální plazmatické koncentrace je u obou stejná, maximální plazmatická koncentrace a AUC jsou přibližně 1,2krát vyšší u (S)-enantiomeru; eliminační poločasy obou enantiomerů jsou v zásadě stejné. Mezi jednotlivými enantiomery nebyla „*in vivo*“ pozorována žádná konverze.

Vzhledem k vysokému metabolismu při prvním průchodu játry je absolutní biologická dostupnost lerkaniidipinu po perorálním podání pacientům po jídle přibližně 10 %, pokud je však přípravek podán zdravým dobrovolníkům nalačno, biologická dostupnost je snížena na 1/3.

Dostupnost lerkaniidipinu po perorálním podání vzroste 4 $\times$ , pokud je podán do 2 hodin po velmi tučném jídle. Lerkaniidipin se má proto užívat před jídlem.

### Distribuce

Distribuce z plazmy do tkání a orgánů je rychlá a extenzivní.

Stupeň vazby lerkaniidipinu na plazmatické bílkoviny převyšuje 98 %. Protože u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater jsou hladiny plazmatických bílkovin sníženy, může dojít ke zvýšení podílu volné frakce léčiva.

### Biotransformace

Lerkaniidipin je silně metabolizován systémem CYP3A4; mateřská látka nebyla zjištěna v moči, ani ve stolici. Lerkaniidipin se převážně přeměňuje na neúčinné metabolity a asi 50 % dávky je vyloučeno močí.

Studie „*in vitro*“ s lidskými jaterními mikrosomy prokázaly, že lerkaniidipin vykazuje určitý stupeň inhibice CYP3A4 a CYP2D6 v koncentracích 160 $\times$ , resp. 40 $\times$  vyšších, než jaké jsou maximální plazmatické koncentrace dosažené po podání dávky 20 mg.

Studie interakcí u lidí dále prokázaly, že lerkaniidipin nemění plazmatické koncentrace midazolamu, který je typickým substrátem CYP3A4 a metoprololu, což je typický substrát CYP2D6. Inhibice biotransformace léků metabolizovaných CYP3A4 a CYP2D6 lerkaniidipinem podávaným v terapeutických dávkách se tedy nepředpokládá.

### Eliminace

K eliminaci dochází hlavně biotransformací.

Průměrný terminální eliminační poločas je 8-10 hodin, terapeutický účinek přetrvává 24 hodin, a to z důvodu vysokého stupně vazby přípravku na lipidové membrány. Po opakovaném podání lerkandipinu nebyla pozorována jeho akumulace.

#### Linearita/nelinearita

Perorální podání lerkandipinu vede k dosažení plazmatických koncentrací, které nejsou přímo úměrné dávkování (nelineární kinetika). Po podání dávek 10, 20 nebo 40 mg byl poměr pozorovaných maximálních koncentrací v plazmě 1:3:8, plochy pod křivkou plazmatické koncentrace - čas byly v poměru 1:4:18, což ukazuje na postupný nárůst saturace metabolismu při prvním průchodu játry. Dostupnost léku se v souladu s tímto pozorováním zvyšuje s rostoucí dávkou.

#### Zvláštní populace

U starších pacientů a pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater bylo prokázáno, že farmakokinetika lerkandipinu je podobná farmakokinetice pozorované u běžné populace pacientů; u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo u trvale dialyzovaných pacientů byly zjištěny vyšší hladiny léku (asi o 70 %). Je pravděpodobné, že systémová biologická dostupnost lerkandipinu bude u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater vyšší, protože lék je za normálních okolností výrazně metabolizován v játrech.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Farmakologické studie bezpečnosti u zvířat neprokázaly účinky lerkandipinu na autonomní nervový systém, centrální nervový systém nebo na gastrointestinální trakt při dávkách majících antihypertenzní účinek.

Významné účinky, které byly pozorovány v dlouhodobých studiích u potkanů a psů, souvisely (přímo či nepřímo) se známými účinky vysokých dávek blokátorů kalciových kanálů, zejména pak odrážely zvýšenou farmakodynamickou aktivitu.

Lerkandipin nebyl genotoxický a nebylo u něj prokázáno riziko kancerogenity.

Fertilita a reprodukční schopnosti potkanů nebyly léčbou lerkandipinem ovlivněny.

U potkanů ani králíků nebyl prokázán teratogenní efekt, nicméně u potkanů lerkandipin při vysokých dávkách indukoval předimplantační a postimplantační ztráty a opoždění ve vývoji plodu.

Vysoké dávky lerkandipin hydrochloridu (12 mg/kg/den) podávané při porodu způsobily dystokii.

Distribuce lerkandipinu a/nebo jeho metabolitů u březích samic a jeho/jejich vylučování do mateřského mléka nebylo studováno.

Metabolity lerkandipinu nebyly zkoumány v samostatných studiích toxicity.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Magnesium-stearát

Povidon

Sodná sůl karboxymethylškrobu

Monohydrát laktózy

Mikrokrytalická celulóza

#### Potahová vrstva tablety

Makrogol

Polyvinylalkohol, částečně hydrolyzovaný

Mastek

Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172) pouze Kapidin 20 mg potahované tablety

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

#### Al/PVC/PVDC blistry

2 roky.

#### HDPE lahvičky

3 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Al/PVC/PVDC blistr: uchovávejte při teplotě do 30 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Lahvičky z HDPE: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky pro uchovávání. Uchovávejte v lahvičce na tablety. Uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al/PVC/PVDC blistr s protlačovací folií.

Lahvička z HDPE uzavřená zapečetěným uzávěrem z LDPE.

Velikosti balení:

Al/PVC/PVDC blistry: 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98, 100 potahovaných tablet.

HDPE lahvičky: 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Kapidin 10 mg: 83/447/09-C

Kapidin 20 mg: 83/448/09-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 10. 6. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 24. 9. 2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

18. 1. 2026