

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lerpin 10 mg potahované tablety

Lerpin 20 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Lerpin 10 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje lercanidipini hydrochloridum 10 mg, což odpovídá lercanidipinum 9,4 mg.

Lerpin 20 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje lercanidipini hydrochloridum 20 mg, což odpovídá lercanidipinum 18,8 mg

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy.

Lerpin 10 mg potahované tablety: Jedna tableta obsahuje 30,0 mg monohydrátu laktosy.

Lerpin 20 mg potahované tablety: Jedna tableta obsahuje 60,0 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Lerpin 10 mg potahované tablety

Žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru 6,5 mm s půlicí rýhou na jedné straně. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

Lerpin 20 mg potahované tablety

Růžové, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru 8,5 mm s půlicí rýhou na jedné straně.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

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

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Doporučené dávkování u dospělých je 10 mg perorálně jednou denně, a to nejméně 15 minut před jídlem; v závislosti na individuální odpovědi pacienta je možné zvýšit dávku na 20 mg. Vzhledem k tomu, že maximální antihypertenzní účinek se někdy projeví až po přibližně 2

týdnech, je třeba provádět nastavení dávky postupně.

Pro některé pacienty, jejichž hypertenze není při léčbě jedním antihypertenzivem dostatečně kompenzována, může být přínosem přidání Lerpínu k léčbě beta-blokátorem (atenololem), diuretikem (hydrochlorothiazidem) nebo ACE inhibítorem (kaptoprilem nebo enalaprilem).

Vzhledem k tomu, že křivka závislosti odpovědi na dávce se vyznačuje strmým stoupáním, po němž následuje plató při dávce mezi 20-30 mg, není pravděpodobné, že by vyšší dávky vedly k dosažení vyššího účinku; mohl by se však zvýšit výskyt nežádoucích účinků.

#### *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.

**Pediatriká populace:** Vzhledem k tomu, že nejsou žádné zkušenosti s léčbou pacientů mladších 18 let, není použití přípravku Lerpín u dětí a dospívajících v současné době doporučeno.

**Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater:** Pokud je léčba zahajována u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou ledvin nebo jater, je třeba postupovat velmi opatrně. I když tito pacienti snášejí obvykle doporučované dávkování dobře, při zvyšování dávky na 20 mg denně je nutno postupovat opatrně. U pacientů se zhoršenou funkcí jater může být antihypertenzní účinek zvýšen, a proto je třeba u těchto pacientů zvážit úpravu dávkování.

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

#### Způsob podání

Perorální podání

Tablety se mají užívat s trochou vody nejméně 15 minut před jídlem.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku, nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Překážka v odtoku krve z 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.
- Podávání současně s:
  - o silnými inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.5),
  - o cyklosporinem (viz bod 4.5),

o grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou (viz bod 4.5).

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

##### Syndrom chorého sinu

Lercanidipin má být podáván s opatrností u pacientů se syndromem chorého sinu (bez kardiostimulátoru).

Dysfunkce levé komoryAčkoliv kontrolované studie hemodynamiky nezjistily žádné poškození funkce komor, opatrně je třeba postupovat u pacientů s dysfunkcí levé komory.

##### Ischemická choroba srdeční

Předpokládá se, že některé krátkodobě působící dihydropyridiny by mohly zvyšovat kardiovaskulární riziko u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. I když lercanidipin působí dlouhodobě, u těchto pacientů je třeba postupovat opatrně.

Některé dihydropyridiny mohou ve vzácných případech vyvolat bolest na hrudi nebo anginu pectoris. Velmi vzácně se u pacientů, kteří již mají anginu pectoris, mohou tyto příhody objevovat častěji, mohou trvat déle nebo mohou být závažnější.

V ojedinělých případech se může objevit infarkt myokardu (viz bod 4.8).

##### Použití při poruše funkce ledvin nebo jater

Zvláštní pozornost je třeba věnovat zahájení léčby u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater. I když obvyklá doporučená dávka 10 mg denně je snášena pacienty dobře, zvyšování na 20 mg denně vyžaduje opatrnost. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater může dojít k zesílení antihypertenzního účinku, a je proto třeba zvážit úpravu dávkování.

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

##### Peritoneální dialýza

Lercanidipin 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 lercanidipinu. 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

Léky, které indukují CYP3A4, jako jsou antikonvulziva (např. fenytoin, karbamazepin) a rifampicin, mohou snižovat plazmatickou hladinu lercanidipinu, a proto může být účinnost lercanidipinu nižší, než se předpokládá (viz bod 4.5).

##### Alkohol

Při užívání přípravku je třeba se vyhnout konzumaci alkoholu, protože alkohol může

zesílit účinek antihypertenziv s vasodilatačním působením (viz bod 4.5).

#### Laktóza

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

#### Sodík

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

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost lerkanidipinu nebyla u dětí prokázána.

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

#### **Kontraindikace souběžného použití**

##### Inhibitory CYP3A4

Je známo, že lerkanidipin je metabolizován enzymem CYP3A4; současně podávané léky, které inhibují CYP3A4 mohou proto interagovat s metabolismem a vylučováním lerkanidipinu.

Ve studii interakce se silným inhibitorem CYP3A4, ketokonazolem, bylo prokázáno značné zvýšení plasmatické koncentrace lerkanidipinu (15tinásobné zvýšení AUC a 8násobné zvýšení  $C_{max}$  eutomeru S-lerkanidipinu).

Současnému podávání lerkanidipinu s inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazolem, itrakonazolem, ritonavirem, erythromycinem, troleandomycinem, klarithromycinem) je třeba se vyhnout (viz bod 4.3).

##### Cyklosporin

Při současném podávání lerkanidipinu a cyklosporinu bylo pozorováno zvýšení koncentrace obou léků v plasmě. Studie provedená u mladých zdravých dobrovolníků prokázala, že pokud je cyklosporin podán 3 hodiny po užití lerkanidipinu, hladina lerkanidipinu v plasmě se nemění, AUC cyklosporinu se však zvýší o 27 %. Současné podání lerkanidipinu s cyklosporinem způsobuje trojnásobné zvýšení koncentrace lerkanidipinu v plasmě a 21% zvýšení AUC cyklosporinu.

Cyklosporin a lerkanidipin nesmí být podávány současně (viz bod 4.3).

##### Grapefruit nebo grapefruitová šťáva

Lerkanidipin je podobně jako ostatní dihydropyridiny citlivý na inhibici metabolismu grapefruitem a grapefruitovou šťávou; důsledkem této inhibice je zvýšení jeho systémové dostupnosti a vyšší hypotenzní účinek. Lerkanidipin nesmí být užíván současně s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou (viz bod 4.3).

#### **Nedoporučuje se souběžné podávání s**

### Induktory CYP3A4

Současné podávání lerkanidipinu s léky indukujícími CYP3A4 jako jsou antikonvulziva (např. fenytoin, fenobarbital, karbamazepin) a rifampicin je třeba provádět opatrně, protože by mohlo dojít k snížení antihypertenzního účinku. Monitorování hodnot krevního tlaku má být prováděno častěji než obvykle (viz bod 4.4).

### Alkohol

Konzumaci alkoholu je třeba se vyhýbat, protože alkohol může zesílit účinek antihypertenziv působících vazodilataci (viz bod 4.4).

### **Bezpečnostní opatření včetně úpravy dávky**

#### Substráty CYP3A4

Opatrně je třeba postupovat také při podávání lerkanidipinu současně s dalšími substráty CYP3A4, například terfenadinem, astemizolem, antiarytmiky III. třídy jako je amiodaron, chinidinem, sotalolem.

### Midazolam

Při současném podání lerkanidipinu v dávce 20 mg a midazolamu p.o. starším dobrovolníkům bylo zjištěno zvětšení vstřebávání lerkanidipinu (přibližně o 40 %), zatímco rychlost vstřebávání byla naopak snížena ( $t_{max}$  byl prodloužen z 1,75 na 3 hodiny). Koncentrace midazolamu nebyla ovlivněna.

### Metoprolol

Při současném podávání lerkanidipinu s metoprololem, což je beta-blokátor vylučovaný hlavně játry, zůstala biologická dostupnost metoprololu nezměněna, kdežto biologická dostupnost lerkanidipinu se snížila o 50 %. Tento účinek by mohl být podmíněn snížením průtoku krve játry způsobeným beta- blokátory, a mohl by se proto vyskytovat i u ostatních léků z této skupiny. Z uvedeného vyplývá, že lerkanidipin může být bezpečně podáván s  $\beta$ - blokátory, ale mohla by být nutná úprava jeho dávkování.

### Digoxin

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

### **Současné užívání s jinými léky**

#### Fluoxetin

Studie interakce s fluoxetinem (inhibitor CYP2D6 a CYP3A4) provedená u dobrovolníků ve věku  $65 \pm 7$  let (průměr  $\pm$  směrodatná odchylka) neprokázala žádné klinicky významné změny farmakokinetiky lerkanidipinu.

#### Cimetidin

Současné podávání cimetidinu v dávce 800 mg denně nezpůsobuje významné změny hladin lerkanidipinu v plasmě, při vyšších dávkách je však třeba postupovat opatrně, protože může dojít k zvýšení biologické dostupnosti a hypotenzního účinku.

### Simvastatin

Opakované současné podávání 20 mg lerkandipinu a 40 mg simvastatinu nevedlo k významné změně AUC lerkandipinu, AUC simvastatinu se však zvýšila o 56 % a AUC jeho účinného metabolitu  $\beta$ -hydroxykyseliny o 28 %. Je nepravděpodobné, že by tyto změny byly klinicky významné. Při podání lerkandipinu ráno a simvastatinu večer, jak je doporučováno, se interakce nepředpokládají.

### Diuretika a ACE inhibitory

Současné podávání lerkandipinu s diuretiky a ACE inhibitory je bezpečné.

### Jiné léky ovlivňují krevní tlak

Stejně jako u všech antihypertenzivních léků, lze pozorovat zvýšené hypotenzní účinky při podávání lerkandipinu s jinými léky ovlivňujícími krevní tlak, jako jsou alfablokátory pro léčbu 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 používání lerkandipinu u těhotných žen. Studie na zvířatech neprokázali teratogenní působení (viz bod 5.3) ale ukázalo se, že některé jiné látky ze skupiny dihydropyridinů působí u zvířat teratogenně.

Lerpin se nedoporučuje podávat v těhotenství nebo ženám v reprodukčním věku, pokud tyto ženy nepoužívají účinnou antikoncepci (viz bod 4.4).

### Kojení

Není známo, zda se lerkandipin / metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Nebezpečí pro novorozence / kojence nelze vyloučit. Lerpin nemá být během kojení používán.

### Fertilita

Nejsou známa žádná klinická data při léčbě lerkandipinem. 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**

Lerpin má minoritní vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Opatrnosti je však třeba, a to vzhledem k možnému výskytu malátnosti, astenie a únavy a ve vzácných případech také somnolence.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost lerkanidipinu v dávce 10-20 mg jednou denně byla hodnocena ve dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích (u 1200 pacientů užívajících lerkanidipin a 603 pacientů léčených placebem) a v kontrolovaných a nekontrolovaných dlouhodobých klinických studiích na celkem 3676 hypertenzních pacientech léčených lerkanidipinem.

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 MedDRA</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Není známo</b>
<b>Poruchy imunitního systému</b>			Hypersenzitivita	
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolest hlavy	Závrať	Somnolence Synkopa	
<b>Srdeční poruchy</b>	Tachykardie Palpitace		Angina pectoris	
<b>Cévní poruchy</b>	Zrudnutí	Hypotenze		
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		Dyspepsie Nauzea Bolesti horní části břicha	Zvracení Průjem	Gingivální hypertrofie <sup>1</sup> Peritoneální kalný výtok <sup>1</sup>
<b>Hepatobiliární poruchy</b>				Zvýšení hodnoty sérové transaminázy <sup>1</sup>
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		Vyrážka Pruritus	Kopřivka	Angioedém <sup>1</sup>
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>		Myalgie		
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		Polyurie	Polakisurie	

<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Periferní edém	Astenie Únava	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 lercanidipinem 10-20 mg a 0,83% s placebem. Tato frekvence dosáhla 2% celkové studované populace včetně dlouhodobých klinických studií.

Nezdá se, že by lercanidipin nepříznivě ovlivňoval hladinu cukru v krvi nebo hladiny lipidů v séru.

Některé dihydropyridiny mohou zřídka vést k prekordiální bolesti nebo angíně 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 Lerpínu 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 lercanidipinem 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.

#### Léčebné postupy

Klinicky významná hypotenze vyžaduje aktivní kardiiovaskulární podporu včetně častého sledování srdečních a respiračních funkcí, zvednutí končetin a pozornost věnovanou objemu cirkulující tekutiny a odtoku moči. Vzhledem k prodlouženému farmakologickému účinku lercanidipinu je nezbytné, aby byl kardiiovaskulární stav pacienta sledován nejméně po dobu 24 hodin. Vzhledem k tomu, že produkt 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: Selektivní blokátory kalciových kanálů s převážně vaskulárními účinky ATC kód: C08C A13

#### Mechanismus účinku

Lerkanidipin je kalciový blokátor ze skupiny dihydropyridinů, jehož účinek spočívá v inhibici transmembránového vstupu vápníku do buněk srdeční a hladké svaloviny.

Mechanismus jeho antihypertenzního účinku je podmíněn přímým relaxačním účinkem na hladkou svalovinu cév, čímž dochází ke snížení celkové periferní rezistence.

#### Farmakodynamické účinky

Lerkanidipin má přes svůj krátký plasmatický poločas dlouhotrvající antihypertenzní účinek, a to díky vysokému membránovému rozdělovacímu koeficientu. Lerkanidipin nemá negativně inotropní účinky, protože jeho působení na cévy je vysoce selektivní.

Vzhledem k tomu, že vazodilatace navozená lerkanidipinem nastupuje postupně, byla hypotenze s reflexní tachykardií pozorována u pacientů s hypertenzí pouze vzácně.

Antihypertenzní účinek lerkanidipinu je podobně jako u ostatních asymetrických 1,4-dihydropyridinů podmíněn hlavně jeho (S)-enantiomerem.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost a bezpečnost lerkanidipinu v dávce 10-20 mg jednou denně byla hodnocena ve dvojité zaslepených placebem kontrolovaných klinických studiích (u 1200 pacientů užívajících lerkanidipin a 603 pacientů, kteří dostávali placebo) a u léčených a nekontrolovaných dlouhodobých klinických studiích na celkem 3676 hypertenzních pacientech.

Většina klinických studií byla provedena u pacientů s mírnou až středně závažnou esenciální hypertenzí (včetně starších a diabetických pacientů), kteří dostávali samotný lerkanidipin nebo v kombinaci s ACE-Is, diuretiky nebo beta-blokátory.

Kromě klinických studií provedených k průkazu terapeutických indikací byla provedena ještě další malá nekontrolovaná, avšak randomizovaná, studie pacientů se závažnou hypertenzí (průměr  $\pm$  směrodatná odchylka diastolického krevního tlaku  $114,5 \pm 3,7$  mmHg), která prokázala normalizaci krevního tlaku u 40 % z 25 pacientů léčených 20 mg lerkanidipinu v jedné denní dávce a u 56 % z 25 pacientů léčených 10 mg lerkanidipinu ve dvou denních dávkách. V další, dvojité zaslepené, randomizované studii kontrolované placebem provedené u pacientů s izolovanou systolickou hypertenzí byl Lerpin účinný ve snížení systolického krevního tlaku z průměrné výchozí hodnoty  $172,6 \pm 5,6$  mmHg na  $140,2 \pm 8,7$  mm Hg.

#### Pediatrická populace

V pediatrické populaci nebyla provedena žádná klinická studie.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Lerpin se po perorálním podání v dávce 10-20 mg úplně vstřebává a maximální koncentrace v plasmě  $3,30 \text{ ng/ml} \pm 2,09 \text{ SD}$ , resp.  $7,66 \text{ ng/ml} \pm 5,90 \text{ SD}$  je dosaženo přibližně za 1,5-3 hodiny po podání.

Oba enantiomery lerkanidipinu mají podobný profil plasmatické koncentrace: doba do dosažení maximální koncentrace v plasmě je u obou stejná, maximální koncentrace v plasmě a AUC (S) enantiomeru jsou v průměru 1,2krát vyšší, a eliminační poločasy obou enantiomerů jsou v zásadě stejné. Vzájemná konverze enantiomerů „*in vivo*“ nebyla pozorována.

V důsledku vysokého metabolismu při prvním průchodu játry je absolutní biologická dostupnost Lerpinu užitého po jídle perorálně přibližně 10%, při podání zdravým dobrovolníkům nalačno se snižuje na 1/3.

Dostupnost Lerpinu po perorálním podání se čtyřnásobně zvyšuje při jeho užití do 2 hodin, po velmi tučném jídle. Lerpin se má proto užívat před jídlem.

### Distribuce

Distribuce z plasmy do tkání a orgánů je rychlá a značná. Více než 98 % lerkanidipinu se váže na plasmatické bílkoviny. Vzhledem k tomu, že pacienti se těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater mají nižší koncentrace plasmatických bílkovin, může se u nich zvýšit podíl volné frakce léku.

### Biotransformace

Lerpin je značně metabolizován CYP3A4; parentní látka nebyla zjištěna v moči, ani ve stolici. Léčivo je přeměňováno hlavně na neaktivní metabolity, přibližně 50 % dávky je vyloučeno močí.

Studie provedené s lidskými jaterními mikrosomy „*in vitro*“ prokázaly, že lerkanidipin do jisté míry inhibuje CYP3A4 a CYP2D6 v koncentracích, které jsou 160krát, resp. 40krát vyšší než maximální koncentrace dosažené po dávce 20 mg.

Studie interakcí provedené u lidí navíc prokázaly, že lerkanidipin nemění plasmatické koncentrace midazolamu, což je typický substrát CYP3A4, ani koncentrace metoprololu, což je typický substrát CYP2D6. Z tohoto důvodu se nepředpokládá, že by Lerpin v terapeutických dávkách inhiboval biotransformaci léků metabolizovaných CYP3A4 a CYP2D6.

### Eliminace

Eliminace probíhá převážně cestou biotransformace.

Průměrný terminální eliminační poločas je 8-10 hodin, terapeutický účinek přetrvává 24 hodin, což je důsledek vysokého stupně vazby na lipidové membrány. Akumulace po opakovaném podání nebyla pozorována.

### Linearita/nelinearita

Perorální podání Lerpinu vede k dosažení plasmatickým koncentrací, které nejsou přímo úměrné dávkování (nelineární kinetika). Po podání dávek 10, 20 nebo 40 mg byl poměr

pozorovaných maximálních koncentrací v plasmě 1:3:8, plochy pod křivkou plasmatická 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.

#### Speciální populace

U starších pacientů a pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater bylo prokázáno, že farmakokinetika lerkanidipinu je podobná farmakokinetice pozorované u běžné populace pacientů; u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo u trvale dialyzovaných pacientů byly zjištěny vyšší hladiny léku (asi o 70 %). Je pravděpodobné, že systémová biologická dostupnost lerkanidipinu 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 přípravku**

Farmakologické studie bezpečnosti u zvířat neprokázaly, že by při dávkách používaných k léčení hypertenze docházelo k ovlivnění autonomního nervového systému, centrálního nervového systému nebo funkcí gastrointestinálního traktu.

Významné účinky, které byly pozorovány v dlouhodobých studiích u potkanů a psů, souvisely přímo nebo nepřímo se známými účinky vysokých dávek kalciových blokátorů, které odrážejí především vystupňovanou farmakodynamickou aktivitou.

Lerkanidipin nebyl genotoxický, nebyly zjištěny ani žádné známky případného rizika karcinogenity. Při léčbě lerkanidipinem nebyla ovlivněna plodnost ani běžné reprodukční funkce potkanů.

Ani u potkanů, ani u králíků nebyly zjištěny žádné známky jakéhokoliv teratogenního působení; při vysokých dávkách však lerkanidipin vyvolával u potkanů preimplantační a postimplantační ztráty a opoždění ve vývoji plodu.

Lerkanidipin podaný ve vysoké dávce (12 mg/kg/den) v průběhu porodu vyvolal dystokii.

Distribuce lerkanidipinu a/nebo jeho metabolitů u březích zvířat a jeho/jejich vylučování do lidského mateřského mléka nebyly zkoumány.

Metabolity nebyly zkoumány v samostatných studiích toxicity.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Lerpin - jádro tablety:

Monohydrát laktosy, mikrokrystalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu (Typ A), povidon 40, magnesium-stearát.

#### Lerpin - potahová vrstva:

Hypromelosa, mastek, oxid titaničitý E171, makrogol 6000, žlutý oxid železitý E172 (pouze u 10 mg), červený oxid železitý E172 (pouze u 20 mg).

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Neprůhledný PVC/Al blistr, krabička.

Lerpin 10 mg potahované tablety - balení po 7, 14, 28, 56 a 98 potahovaných tabletách.

Lerpin 20 mg potahované tablety - balení po 7, 14, 28, 35, 42, 50, 56, 98 a 100 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

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

Herbacos Recordati s.r.o.

Štrossova 239, 530 03 Pardubice, Česká Republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Lerpin 10 mg potahované tablety: 83/217/02-C

Lerpin 20 mg potahované tablety: 83/404/05-C

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

Lerpin 10 mg potahované tablety:

Datum první registrace: 28. 8. 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 9. 3. 2016

Lerpin 20 mg potahované tablety:

Datum první registrace: 2. 11. 2005

Datum posledního prodloužení registrace: 9. 3. 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

24. 6. 2021