

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Jospiten 10 mg potahované tablety

Jospiten 20 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jospiten 10 mg potahované tablety:

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

Jospiten 20 mg potahované tablety:

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Jospiten 10 mg potahované tablety

Žluté, kulaté (průměr 6,5 mm), bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně a hladké na druhé straně.

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

Jospiten 20 mg potahované tablety

Růžové, kulaté (průměr 8,5 mm), bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně a hladké 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 Jospiten je indikován k léčbě dospělých s mírně až středně závažnou esenciální hypertenzí.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Doporučené dávkování je 10 mg perorálně jednou denně, a to nejméně 15 minut před jídlem; v závislosti na individuální odpovědi pacienta je možné dávku zvýšit 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 lerkanidipinu k léčbě beta-blokátorem (atenololem),

diuretikem (hydrochlorothiazidem) nebo ACE inhibitorem (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.

#### *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*

Bezpečnost a účinnost lerkanidipin-hydrochloridu u dětí ve věku do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

#### *Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater*

Pokud je léčba zahajována u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater, je třeba zvláštní opatrnosti. I když tito pacienti snášejí obvykle doporučené 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.

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

#### Způsob podání

Potahované tablety se mají polykat celé a zapíjet dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenicí vody).

Opatření, která je třeba učinit před manipulací nebo podáním léčivého přípravku:

- Léčba má být podávána nejlépe ráno alespoň 15 minut před snídaní.
- Tento přípravek se nesmí podávat s 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.
- Překážka v odtoku krve z levé komory.
- Neléčené městnavé srdeční selhání.
- Nestabilní angina pectoris nebo nedávný infarkt myokardu (v období 1 měsíce).
- Těžká porucha funkce jater.
- Těžká porucha funkce ledvin (GFR <30 ml/min), včetně pacientů podstupujících hemodialýzu.
- Podávání současně 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 zvláštní opatření pro použití**

#### *Sick sinus syndrom*

Lerkanidipin má být podáván s opatrností u pacientů se sick sinus syndromem (bez kardiostimulátoru).

#### *Dysfunkce levé komory*

Ačkoliv kontrolované studie hemodynamiky nezjistily žádné poškození funkce komor, je také třeba postupovat s opatrností u pacientů s dysfunkcí levé komory.

#### *Ischemická choroba srdeční*

Předpokládá se, že některé krátkodobě působící dihydropyridiny mohou zvyšovat kardiovaskulární riziko u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. I když lerkanidipin 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).

#### *Porucha 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.

Lerkanidipin-hydrochlorid je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebo poruchou funkce ledvin (GFR <30 mg/min), včetně pacientů podstupujících hemodialýzu (viz body 4.2 a 4.3).

#### *Peritoneální dialýza*

Lerkanidipin 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 lerkanidipinu. 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 antikonvulziva (např. fenytoin, karbamazepin) a rifampicin, mohou snižovat plazmatickou hladinu lerkanidipinu, a proto může být účinnost lerkanidipinu nižší, než se předpokládá (viz bod 4.5).

#### *Alkohol*

Je třeba se vyhnout konzumaci alkoholu, protože alkohol může zesílit účinek vasodilatačních antihypertenziv (viz bod 4.5).

#### *Sodík*

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

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost lerkanidipinu nebyla u dětí a dospívajících 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, a proto současně podávané léky, které inhibují CYP3A4, mohou interagovat s metabolismem a vylučováním lerkanidipinu. Ve studii interakce se silným inhibitorem CYP3A4, ketokonazolem, bylo prokázáno značné zvýšení plazmatické koncentrace lerkanidipinu (15násobné zvýšení AUC a 8násobné zvýšení  $C_{max}$  pro eutomer S-lerkanidipinu).

Je třeba se vyhnout současnému předepisování lerkanidipinu se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, erythromycin, troleandomycin, klarithromycin), (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 lerkandipinu s cyklosporinem způsobuje trojnásobné zvýšení koncentrace lerkandipinu v plasmě a 21% zvýšení AUC cyklosporinu.

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

#### *Grapefruit nebo grapefruitová šťáva*

Lerkandipin je podobně jako ostatní dihydropyridiny citlivý na inhibici metabolismu grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou s následným zvýšením jeho systémové dostupnosti a vyšším hypotenzním účinkem. Lerkandipin se nesmí užívat s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou (viz bod 4.3).

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

#### *Induktory CYP3A4*

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

#### *Alkohol*

Konzumaci alkoholu je třeba se vyhybat, 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 lerkandipinu současně s dalšími substráty CYP3A4, například terfenadinem, astemizolem, antiarytmiky III. třídy jako je amiodaron, chinidin, sotalol.

#### *Midazolam*

Při současném podání lerkandipinu v dávce 20 mg a midazolamu *per os* starším dobrovolníkům bylo zjištěno zvýšení vstřebávání lerkandipinu (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 lerkandipinu s metoprololem, což je  $\beta$ -blokátor vylučovaný hlavně játry, zůstala biologická dostupnost metoprololu nezměněna, kdežto biologická dostupnost lerkandipinu 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 lerkandipin může být bezpečně podáván s léčivými přípravky blokujícími  $\beta$ -adrenoreceptory, ale mohla by být nutná úprava jeho dávkování.

#### *Digoxin*

Při podávání lerkandipinu 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 léčivými přípravky**

#### *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 lerkandipinu.

#### *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 ke zvýšení biologické dostupnosti a hypotenzního účinku.

#### *Simvastatin*

Opakované současné podávání 20 mg lerkanidipinu a 40 mg simvastatinu nevedlo k významné změně AUC lerkanidipinu, 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 lerkanidipinu ráno a simvastatinu večer, jak je doporučováno, se interakce nepředpokládají.

#### *Diuretika a ACE inhibitory*

Současné podávání lerkanidipinu 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 lerkanidipinu 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 o podávání lerkanidipinu těhotným ženám. Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinky (viz bod 5.3), ale ty byly pozorovány u jiných dihydropyridinových sloučenin. Lerkanidipin se nedoporučuje během těhotenství nebo ženám v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci.

### Kojení

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

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o lerkanidipinu. U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly hlášeny reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermií, které mohou narušit oplodnění. V případech, kdy je opakované *in vitro* fertilizace neúspěšná a kde nelze nalézt jiné vysvětlení, je třeba zvážit možnost blokátorů kalciových kanálů jako příčiny.

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

Lerkanidipin má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Je však třeba postupovat opatrně, protože se mohou objevit závratě, astenie, únava a vzácně 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 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  $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ; vzácné  $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ; velmi vzácné  $< 1/10000$ ; 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>
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať	Somnolence Synkopa	
Srdeční poruchy	Tachykardie Palpitace		Angina pectoris	
Cévní poruchy	Zrudnutí	Hypotenze		
Gastrointestinální poruchy		Dyspepsie Nauzea Bolest horní části břicha	Zvracení Průjem	Gingivální hypertrofie <sup>1</sup> Peritoneální kalný výtok <sup>1</sup>
Hepatobiliární poruchy				Zvýšení hodnoty sérové transaminázy <sup>1</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka Pruritus	Kopřivka	Angioedém <sup>1</sup>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Myalgie		
Poruchy ledvin a močových cest		Polyurie	Polakisurie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	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 lerkandipinem 10-20 mg a 0,83 % s placebem. Tato frekvence dosáhla 2 % celkové studované populace včetně dlouhodobých klinických studií.

Nezdá se, že by lerkandipin nepříznivě ovlivňoval 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 léčivá látka 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, dihydropyridinové deriváty  
ATC kód: C08CA13

### 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

Navzdory svému krátkému farmakokinetickému poločasu v plazmě má lerkanidipin prodlouženou antihypertenzní aktivitu kvůli svému vysokému membránovému rozdělovacímu koeficientu a díky své vysoké vaskulární selektivitě nemá negativní inotropní účinky.

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 dvojitě 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-I, 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, dvojitě zaslepené, randomizované studii

kontrolované placebem provedené u pacientů s izolovanou systolickou hypertenzí byl lerkanidipin účinný ve snížení systolického krevního tlaku z průměrné výchozí hodnoty  $172,6 \pm 5,6$  mmHg na  $140,2 \pm 8,7$  mmHg.

#### Pediatrická populace

V pediatrické populaci nebyla provedena žádná klinická studie.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpce

Lerkanidipin se po perorálním podání v dávce 10-20 mg úplně vstřebává a maximální koncentrace v plasmě  $3,30$  ng/ml  $\pm 2,09$  SD, resp.  $7,66$  ng/ml  $\pm 5,90$  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 lerkanidipinu užitého po jídle perorálně přibližně 10 %, při podání zdravým dobrovolníkům nalačno se snižuje na 1/3.

Dostupnost lerkanidipinu po perorálním podání se čtyřnásobně zvyšuje při jeho užití do 2 hodin, po velmi tučném jídle. Lerkanidipin 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 s těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater mají nižší koncentrace plasmatických bílkovin, může se u nich zvýšit podíl volné frakce léku.

#### Biotransformace

Lerkanidipin je značně metabolizován CYP3A4; parentní látka nebyla zjištěna v moči, ani ve stolici. Lerkanidipin je přeměňován 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 lerkanidipin 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 lerkanidipinu vede k dosažení plasmatických koncentrací, které nejsou přímo úměrně 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 s těžkou 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 aktivitu.

Lerkanidipin nebyl genotoxický, nebyly zjištěny ani žádné známky případného rizika karcinogenity.

Při léčbě lerkanidipinem nebyla ovlivněna fertilita 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-hydrochlorid 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**

#### Jospiten 10 mg potahované tablety:

Jádro tablety:

kukuřičný škrob

sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

koloidní bezvodý oxid křemičitý

mikrokrytalická celulóza

poloxamer 188

natrium-stearyl-fumarát

makrogol 6000

Potahová vrstva:

hypromelosa

makrogol 6000

žlutý oxid železitý (E 172)

oxid titaničitý (E 171)

### Jospiten 20 mg potahované tablety:

Jádro tablety:

mikrokrytalická celulóza  
kukuřičný škrob  
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)  
koloidní bezvodý oxid křemičitý  
povidon K 30  
natrium-stearyl-fumarát

Potahová vrstva:

hypromelosa  
makrogol 6000  
červený oxid železitý (E 172)  
oxid titaničitý (E 171)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Jospiten 10 mg potahované tablety

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

Jospiten 20 mg potahované tablety

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

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

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Jospiten 10 mg potahované tablety

PVC/PVDC-Al blistry v krabičkách.

Velikosti balení: 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 90, 98 nebo 100 potahovaných tablet.

Jospiten 20 mg potahované tablety

PVC/PVDC-Al blistry v krabičkách.

Velikosti balení: 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 90, 98 nebo 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

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

Egis Pharmaceuticals PLC

1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.

Maďarsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Jospiten 10 mg potahované tablety: 83/065/23-C  
Jospiten 20 mg potahované tablety: 83/066/23-C

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

Datum první registrace: 15. 8. 2024  
Datum posledního prodloužení registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

15. 8. 2024