RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lercanidipina Mylan Italia 10 mg compresse rivestite con film

Lercanidipina Mylan Italia 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di lercanidipina cloridrato, pari a 9.4 mg di lercanidipina.

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di lercanidipina cloridrato, pari a 18.8 mg di lercanidipina.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa rivestita con film contiene 30 mg di lattosio monoidrato

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa rivestita con film contiene 60 mg di lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Lercanidipina Mylan Italia 10 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film di colore giallo, rotonde, biconvesse del diametro di 6.5mm, con linea di frattura su un lato e marcate con "L" sull'altro lato.

Lercanidipina Mylan Italia 20 mg compressa rivestita con film: compresse rivestite con film di colore rosa, rotonde, biconvesse del diametro di 8.5mm , con linea di frattura su un lato,e marcate con "L" sull'altro lato.

La linea di frattura sulla compressa serve per agevolare la rottura e facilitare la deglutizione, non per divider in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lercanidipina Mylan Italia è indicata negli adulti per il trattamento dell'ipertensione essenziale lieve-moderata

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di 10 mg una volta al giorno per via orale, almeno 15 minuti prima dei pasti; la dose può essere aumentata a 20 mg, in funzione della risposta individuale del paziente.

La titolazione della dose deve essere graduale, poiché possono essere necessarie circa 2 settimane affinché si manifesti l'effetto antipertensivo massimo.

Alcuni soggetti, non adeguatamente controllati con un singolo agente anti-ipertensivo, possono trarre beneficio dall'aggiunta di lercanidipina alla terapia con farmaci beta-bloccanti (atenololo), diuretici (idroclorotiazide) o inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (captopril o enalapril).

Poiché la curva dose-risposta è ripida e presenta un "plateau" a dosi tra 20 e 30 mg, è improbabile che l'efficacia migliori con dosi più elevate mentre, possono aumentare gli effetti indesiderati.

Pazienti anziani

Sebbene i dati farmacocinetici e l'esperienza clinica non suggeriscono la necessità di una correzione della posologia giornaliera, la terapia negli anziani deve essere iniziata con particolare cautela.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Lercanidipina Mylan Italia nei bambini fino a 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Insufficienza renale o epatica

E' necessario prestare particolare attenzione quando si inizia il trattamento in pazienti con insufficienza renale o epatica lieve o moderata. Sebbene sia possibile che questi sottogruppi tollerino la dose giornaliera abitualmente raccomandata, l'incremento della dose giornaliera a 20 mg deve essere valutato con attenzione L'effetto antiipertensivo può risultare elevato in pazienti con insufficienza epatica, conseguentemente è necessario prendere in considerazione una correzione del dosaggio.

L'uso della lercanidipina non è raccomandato in pazienti con insufficienza epatica grave o con insufficienza renale grave (GFR < 30 ml/min).

Modo di Somministrazione

Uso orale.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale:

Il trattamento deve essere somministrato preferibilmente al mattino almeno 15 minuti prima della colazione.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Questo prodotto non deve essere somministrato con succo di pompelmo (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro.
- Insufficienza cardiaca congestizia non trattata.
- Angina pectoris instabile.
- Infarto del miocardio nel mese precedente.
- Insufficienza epatica o renale grave.
- Co-somministrazione con:
  - potenti inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).
  - ciclosporina (vedere paragrafo 4.5).
  - succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5).
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Donne in età fertile se non viene impiegato un metodo contraccettivo efficace.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sindrome del nodo del seno

E' necessaria particolare cautela quando si utilizza la lercanidipina in pazienti con sindrome del nodo del seno (senza un pace-maker).

Disfunzione ventricolare sinistra e ischemia cardiaca

Sebbene studi controllati di emodinamica non abbiano dimostrato alcuna compromissione della funzione ventricolare, è richiesta cautela in pazienti affetti da disfunzione ventricolare sinistra. E' stato suggerito che alcune diidropiridine a breve durata d'azione possano essere associate ad un incremento del rischio di morbilità cardio-vascolare in pazienti affetti da ischemia cardiaca. Sebbene la lercanidipina sia un farmaco a lunga durata d'azione, in tali pazienti è richiesta cautela.

Angina pectoris

Alcune diidropiridine possono raramente provocare dolore precordiale o angina pectoris. Molto raramente in pazienti con angina pectoris pre-esistente può verificarsi un aumento della frequenza, della durata e della gravità di questi attacchi. Sono stati osservati casi isolati di infarto del miocardio (vedere paragrafo 4.8).

Utilizzo nell' insufficienza epatica o renale

E' necessario prestare particolare attenzione quando si inizia il trattamento in pazienti con insufficienza epatica o renale lieve-moderata. Anche se la posologia giornaliera solitamente raccomandata è risultata ben tollerata da questi pazienti, l'aumento della dose giornaliera a 20 mg deve essere valutato con attenzione. Poiché nei pazienti con compromissione epatica, l'effetto antiipertensivo può risultare potenziato , in questa popolazione deve essere considerato una correzione del dosaggio.

L'uso della lercanidipina non è raccomandato in pazienti con insufficienza epatica grave o con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.2).

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Alcool
L'assunzione di alcool deve essere evitata in quanto può potenziare l'effetto vasodilatatore dei farmaci antipertensivi (vedere paragrafo 4.5).

Induttori del CYP3A4
Gli Induttori del CYP3A4 come gli anticonvulsivanti (ad es. fenitoina, carbamazepina) e la rifampicina possono ridurre i livelli plasmatici di lercanidipina e di conseguenza l'efficacia della lercanidipina può risultare inferiore a quanto atteso (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Lercanidipina Mylan Italia non sono state dimostrate nei bambini.

Eccipienti
Questo medicinale contiene lattosio monoidrato. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono pertanto assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

Interazioni metaboliche
Lercanidipina è notoriamente metabolizzata dall'enzima CYP3A4, pertanto, gli inibitori e gli induttori del CYP3A4, somministrati in concomitanza possono interagire con il metabolismo e l'eliminazione di lercanidipina.

Inibitori del CYP3A4
La co-somministrazione di lercanidipina e inibitori del CYP3A4 (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir, eritromicina, troleandomicina) deve essere evitata (vedere paragrafo 4.3).
Uno studio di interazione con un potente inibitore del CYP3A4, ketoconazolo, ha dimostrato un incremento considerevole dei livelli plasmatici della lercanidipina (un incremento di 15 volte della AUC e di 8 volte della C_{max} per l'eutomero S-lercanidipina).

Ciclosporina
Sono stati osservati livelli plasmatici elevati sia per lercanidipina sia per ciclosporina a seguito di somministrazione concomitante. Uno studio condotto su giovani volontari sani ha dimostrato che quando la ciclosporina veniva somministrata 3 ore dopo l'assunzione di lercanidipina, i livelli plasmatici di lercanidipina non cambiavano, mentre l'AUC della ciclosporina aumentava del 27%. Tuttavia, la co-somministrazione di lercanidipina con ciclosporina produceva un aumento di 3 volte dei livelli plasmatici di lercanidipina e un aumento del 21% dell'AUC della ciclosporina. Ciclosporina e lercanidipina non devono essere somministrate in concomitanza (vedere paragrafo 4.3).

Succo di pompelmo
Come per altre diidropiridine, la lercanidipina è sensibile all'inibizione metabolica causata dal succo di pompelmo con un conseguente aumento della sua biodisponibilità sistemica e aumento

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

dell'effetto ipotensivo. La lercanidipina non deve essere assunta con il succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.3).

Midazolam
Quando somministrata alla dose di 20 mg in concomitanza con midazolam per via orale in volontari anziani, l'assorbimento della lercanidipina aumenta (approssimativamente del 40%) e la velocità di assorbimento diminuisce (t_{max} da 1.75 a 3 ore). Le concentrazioni di midazolam non venivano modificate.

Induttori del CYP3A4
La co-somministrazione della lercanidipina con induttori del CYP3A4 come anticonvulsivanti (ad es. fenitoina, carbamazepina) e rifampicina deve essere effettuata con cautela poiché l'effetto antiipertensivo può essere ridotto; è inoltre opportuno monitorare con maggiore frequenza la pressione arteriosa.

Substrati del CYP3A4
E' necessaria cautela nel prescrivere la lercanidipina in co-somministrazione con altri substrati del CYP3A4, quali terfenadina, astemizolo, antiaritmici di classe III quali amiodarone, chinidina.

Digossina
La co-somministrazione di 20 mg di lercanidipina in pazienti sottoposti a terapia cronica con β-metildigossina, non ha evidenziato interazioni farmacocinetiche. Volontari sani trattati con digossina mostravano, dopo somministrazione di 20 mg di lercanidipina, a digiuno, un incremento medio del 33% nella C_{max} della digossina, mentre l'AUC e la clearance renale non venivano significativamente modificate. I pazienti in terapia concomitante con digossina devono essere strettamente monitorati per individuare eventuali segni di tossicità da digossina.

Cimetidina
La somministrazione concomitante di cimetidina 800 mg/die non provoca alterazioni significative dei livelli plasmatici, ma a dosi più elevate è necessaria cautela poiché la biodisponibilità e l'effetto ipotensivo della lercanidipina possono aumentare.

Fluoxetina
Uno studio di interazione con fluoxetina (un inibitore del CYP2D6 e del CYP3A4), condotto su volontari di età media pari a 65 ± 7 anni (media ± s.d.), non ha mostrato variazioni clinicamente rilevanti nella farmacocinetica della lercanidipina.

Warfarin
La co-somministrazione di 20 mg di lercanidipina a volontari sani a digiuno non ha alterato la farmacocinetica del warfarin.

Alcool
L'assunzione di alcool deve essere evitata, poiché può potenziare l'effetto vasodilatatore dei farmaci antipertensivi (vedere paragrafo 4.4).

Metoprololo
Quando la lercanidipina è stata co-somministrata con metoprololo, un beta-bloccante eliminato principalmente dal fegato, la biodisponibilità del metoprololo è rimasta inalterata, mentre quella

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

della lercanidipina è ridotta del 50%. Questo effetto può essere ascritto alla riduzione del flusso sanguigno epatico, causato dai beta-bloccanti e può pertanto verificarsi con altri medicinali di questa classe. Conseguentemente, la lercanidipina può essere somministrata con sicurezza con farmaci beta-bloccanti adrenergici, anche se può essere necessaria una correzione della dose.

Simvastatina
In seguito alla co-somministrazione ripetuta di una dose di 20 mg di lercanidipina con 40 mg di simvastatina, l'AUC di lercanidipina non è risultata significativamente modificata, mentre l'AUC della simvastatina è aumentata del 56% e quella del suo metabolita attivo ß-idrossiacido del 28%. È improbabile che questi cambiamenti siano di rilevanza clinica. Somministrando lercanidipina al mattino e simvastatina la sera, come indicato per questi medicinali, non sono previste interazioni.

Diuretici e ACE inibitori
Lercanidipina è stata associata in sicurezza a diuretici e ACE inibitori.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Studi non clinici non forniscono evidenza di un effetto teratogeno nel ratto e nel coniglio e la funzione riproduttiva nel ratto è rimasta invariata. Poiché altri composti diidropiridinici hanno effetti teratogeni nell'animale, la lercanidipina non deve essere somministrata durante la gravidanza o a donne in età fertile che non utilizzino un contraccettivo efficace

Allattamento
Non è noto se lercanidipina/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Lercanidipina Mylan Italia è controindicata durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità
Non sono disponibili dati clinici con lercanidipina. In alcuni pazienti trattati con calcioantagonisti sono state riportate variazioni biochimiche reversibili nella testa degli spermatozoi, che potrebbero pregiudicare la fecondazione. A fronte di ripetute fecondazioni *in–vitro* non riuscite, e in mancanza di altre spiegazioni, è possibile attribuirne la causa ai calcio–antagonisti.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Lercanidipina altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari. Tuttavia si deve usare cautela in quanto possono verificarsi capogiri, astenia, senso di affaticamento e, raramente, sonnolenza.

4.8 Effetti indesiderati

Circa l'1,8% dei pazienti trattati ha avuto reazioni avverse.

La tabella sotto riportata mostra l'incidenza delle reazioni avverse, con un nesso di causalità almeno possibile, raggruppate secondo la classificazione sistemica organica MedDRA e ordinate secondo la frequenza: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza le reazioni avverse osservate sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Come mostrato nella tabella, le reazioni farmacologiche avverse più frequenti segnalate in studi clinici controllati sono cefalea, vertigini, edema periferico, tachicardia, palpitazioni, vampate, ciascuna verificatasi in meno dell'1% dei pazienti.

Classificazione sistemica organica secondo MedDRA	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	Capogiri; cefalea	Sonnolenza	Sincope
Patologie cardiache	Tachicardia; palpitazioni	Angina pectoris	
Patologie vascolari	Rossore		
Patologie gastrointestinali		Nausea; dispepsia; diarrea; dolore addominale; vomito	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia	
Patologie renali e urinarie		Poliuria	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico	Astenia; affaticamento	

Nell'esperienza post-marketing, vi sono state alcune segnalazioni spontanee dei seguenti effetti indesiderati (<1/10.000): ipertrofia gengivale, aumenti reversibili dei livelli sierici delle transaminasi epatiche, ipotensione, frequenza urinaria e dolore toracico.

Alcune diidropiridine possono portare in casi rari a dolore precordiale o angina pectoris. In casi molto rari i pazienti con preesistente angina pectoris possono sperimentare attacchi anginosi di maggior frequenza, durata o gravità. Sono stati osservati casi isolati di infarto miocardico.

Lercanidipina non sembra provocare effetti indesiderati sui livelli di glicemia o sui livelli sierici dei lipidi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

4.9 Sovradosaggio

Nel corso dell'esperienza post-marketing, sono stati riportati alcuni casi di sovradosaggio (da 40 fino a 800 mg di lercanidipina, inclusi itentativi di suicidio).

Sintomi

Analogamente alle altre diidropiridine, si presume che un sovradosaggio possa provocare una eccessiva vasodilatazione periferica. I sintomi associati al sovradosaggio comprendono marcata ipotensione e tachicardia riflessa.

Trattamento

In caso di grave ipotensione, bradicardia e perdita di coscienza, può essere necessario ricorrere ad una terapia di supporto cardiovascolare, con la somministrazione endovenosa di atropina in caso di bradicardia.

In considerazione del prolungato effetto farmacologico della lercanidipina, è essenziale monitorare per almeno 24 ore lo stato cardiovascolare dei pazienti incorsi in sovradosaggio. Non esistono dati sui possibili benefici della dialisi. Data l'elevata lipofilia del principio attivo, è molto probabile che i livelli plasmatici non diano un indicazione utile sulla durata del periodo di rischio e la dialisi può non essere efficace.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: Calcioantagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare – Derivati diidropiridinici. Codice ATC: C08CA13.

Meccanismo di azione

La lercanidipina è un calcio-antagonista appartenente al gruppo delle diidropiridine e inibisce il flusso transmembrana del calcio nella muscolatura cardiaca liscia. Il meccanismo alla base della sua azione antipertensiva è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vascolare, che determina una riduzione della resistenza periferica totale.

Effetti farmacodinamici

Nonostante la sua breve emivita plasmatica, la lercanidipina è dotata di un'attività antipertensiva prolungata, dovuta all'elevato coefficiente di ripartizione nella membrana, ed è priva di effetti inotropi negativi grazie alla sua elevata selettività vascolare.

Poiché la vasodilatazione indotta dalla lercanidipina ha un'insorgenza graduale, raramente in pazienti ipertesi è stata osservata ipotensione acuta associata a tachicardia riflessa.

Come per altre 1,4-diidropiridine chirali, l'attività antipertensiva della lercanidipina è dovuta principalmente al suo enantiomero (S).

Efficacia e sicurezza clinica

Oltre agli studi clinici condotti a supporto delle indicazioni terapeutiche, un ulteriore piccolo studio non controllato ma randomizzato che ha coinvolto pazienti con ipertensione grave (pressione

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

sanguigni diastolica media ± d. s. di 114,5 ± 3,7 mmHg) ha dimostrato una normalizzazione della pressione nel 40% dei 25 pazienti trattati con la dose di lercanidipina da 20 mg, in un'unica somministrazione giornaliera,e nel 56% dei 25 pazienti trattati con la dose di lercanidipina di 10 mg due volte al giorno. In uno studio in doppio cieco, controllato e randomizzato, verso placebo condotto in pazienti con ipertensione sistolica isolata, lercanidipina si è dimostrata efficace nel ridurre la pressione sanguigna sistolica da valori medi iniziali di 172,6 ± 5,6 mmHg a 140,2 ± 8,7 mmHg.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Lercanidipina è completamente assorbita dopo somministrazione orale di 10-20 mg e i picchi plasmatici, rispettivamente di 3,30 ng/ml ± 2,09 d.s. e 7,66 ng/ml ± 5,90 d.s., si raggiunge dopo circa 1,5-3 ore dalla somministrazione.

I due enantiomeri di lercanidipina mostrano un profilo dei livelli plasmatici simile: il tempo necessario per ottenere la massima concentrazione plasmatica è identico, le concentrazioni massime e l'AUC sono, in media, 1,2 volte più elevate per l'enantiomero (S) e l'emivita di eliminazione dei due enantiomeri è essenzialmente la stessa. Non è stata osservata interconversione "in vivo" degli enantiomeri.

A causa dell'elevato metabolismo di primo passaggio la biodisponibilità assoluta di lercanidipina, somministrata per via orale a pazienti a stomaco pieno, è circa del 10% e si riduce a 1/3 quando somministrata a volontari sani a digiuno.

Linearità/non-linearità
La somministrazione orale di lercanidipina porta a livelli plasmatici di lercanidipina che non sono direttamente proporzionali alla dose (cinetica non lineare). Dopo la somministrazione di 10, 20 o 40 mg le concentrazioni plasmatiche massime osservate sono state in rapporto di 1:3:8 e le aree sotto le curve di concentrazioni plasmatiche l tempo in un rapporto di 1:4:18, suggerendo una saturazione progressiva del metabolismo di primo passaggio. Conseguentemente, la biodisponibilità aumenta all'aumentare della dose.

La biodisponibilità orale della lercanidipina, aumenta di 4 volte quando la lercanidipina viene assunta nelle 2 ore successive a un pasto ad alto contenuto di grassi. Conseguentemente, lercanidipina deve essere assunta prima dei pasti.

Distribuzione
La distribuzione dal plasma ai tessuti ed agli organi è rapida e completa.

Il grado di legame della lercanidipina con le proteine plasmatiche è superiore al 98%. Dal momento che il livello delle proteine plasmatiche, è ridotto nei pazienti con insufficienza renale o epatica grave, la frazione libera del farmaco può aumentare.

Biotrasformazione
Lercanidipina è ampiamente metabolizzata dal CYP3A4; nelle urine e nelle feci non si trova il farmaco immodificato. Esso viene principalmente convertito in metaboliti inattivi ed il 50% circa della dose è escreta nelle urine.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Esperimenti "in vitro" condotti su microsomi di fegato umano hanno dimostrato che lercanidipina esercita un certo grado di inibizione dei CYP3A4 e CYP2D6 ma a concentrazioni 160 e 40 volte, rispettivamente, superiore rispetto a quelle raggiunte alla massima concentrazione conseguente alla dose di 20 mg.

Inoltre, gli studi di interazione condotti nell'uomo hanno mostrato che la lercanidipina non modifica i livelli plasmatici di midazolam, un tipico substrato del CYP3A4, o di metoprololo, un tipico substrato del CYP2D6. Perciò, a dosi terapeutiche, non ci si aspetta che lercanidipina inibisca la biotrasformazione dei farmaci metabolizzati da CYP3A4 e CYP2D6.

Eliminazione
L'eliminazione avviene essenzialmente mediante biotrasformazione.
È stata calcolata un'emivita di eliminazione media di 8-10 ore mentre l'attività terapeutica dura 24 ore a causa dell'elevato grado di legame alle membrane lipidiche. La somministrazione ripetuta non ha fatto rilevare alcun accumulo.

Anziani, insufficienza renale ed epatica
Nei pazienti anziani e nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata o con insufficienza epatica da lieve a moderata, il comportamento farmacocinetico della lercanidipina si è rivelato simile a quello osservato nella popolazione generale dei pazienti; pazienti con insufficienza renale grave o in dialisi hanno mostrato livelli più elevati (di circa il 70%) del farmaco. Nei pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave, è probabile che la biodisponibilità sistemica della lercanidipina aumenti poiché il farmaco viene normalmente metabolizzato dal fegato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology,* tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione.

Gli studi preclinici di sicurezza condotti su animali non hanno dimostrato alcun effetto sul sistema nervoso autonomo, sul sistema nervoso centrale o sulla funzione gastrointestinale alle dosi comunemente utilizzate per ottenere l'effetto antipertensivo

Gli effetti principali i osservati in studi a lungo termine sui ratti e cani erano correlati, direttamente o indirettamente, ai noti effetti di dosi elevate dei Ca-antagonisti ascrivibili in prevalenza ad un'attività farmacodinamica eccessiva.

Lercanidipina non è genotossica e non ha dimostrato alcun potenziale di rischio cancerogeno.

Nei ratti la fertilità e la capacità riproduttiva generale non venivano alterate dal trattamento con lercanidipina.

Non si sono evidenziati effetti teratogeni nel ratto e nel coniglio; nel ratto, tuttavia, la somministrazione di alte dosi di lercanidipina, ha indotto perdite pre e post impianto e ritardo nello sviluppo fetale.

Lercanidipina Mylan Italia somministrata a dosi elevate (12 mg/kg/die) durante il travaglio, ha indotto distocia.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La distribuzione della lercanidipina e/o dei suoi metaboliti in animali gravidi e la loro escrezione nel latte materno non sono state oggetto di indagine.

La tossicità dei metaboliti non è stata valutata in studi separati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Magnesio stearato

Povidone

Sodio amido glicolato (tipo A)

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Film di rivestimento:

Lercanidipina Mylan Italia 10 mg compresse rivestite con film :

Macrogol

Alcool polivinilico, parzialmente idrolizzato

Talco

Titanio diossido (E171)

Ossido di ferro giallo (E172).

Lercanidipina Mylan Italia 20 mg compresse rivestite con film :

Macrogol

Alcool polivinilico, parzialmente idrolizzato

Talco

Titanio diossido (E171)

Ossido di ferro giallo (E172)

Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister in Al/PVC e Al/PVDC: non conservare a temperatura superiore ai 25 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Al/PVC con lamina perforabile.
Blister Al/PVDC con lamina perforabile.
Confezioni:
Blisters:
Lercanidipina Mylan Italia 10 mg compresse rivestite con film: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 compresse rivestite con film.
Lercanidipina Mylan Italia 20 mg compresse rivestite con film: 28, 30, 50, 56, 98, 100 compresse rivestite con film.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

10 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister AL/PVC - AIC n. 039264015

10 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister AL/PVC - AIC n. 039264027

10 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister AL/PVC - AIC n. 039264039

10 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister AL/PVC - AIC n. 039264041

10 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister AL/PVC - AIC n. 039264054

20 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister AL/PVC - AIC n. 039264066

20 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister AL/PVC - AIC n. 039264078

20 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister AL/PVC - AIC n. 039264080

20 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister AL/PVC - AIC n. 039264092

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

20 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister AL/PVC - AIC n. 039264104

10 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister AL/PVDC - AIC n. 039264116

10 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister AL/PVDC - AIC n. 039264128

10 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister AL/PVDC - AIC n. 039264130

10 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister AL/PVDC - AIC n. 039264142

10 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister AL/PVDC - AIC n. 039264155

20 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister AL/PVDC - AIC n. 039264167

20 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister AL/PVDC - AIC n. 039264179

20 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister AL/PVDC - AIC n. 039264181

20 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister AL/PVDC - AIC n. 039264193

20 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister AL/PVDC - AIC n. 039264205

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Dicembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).