

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lercanidipina Mylan Generics 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 10 mg di lercanidipina cloridrato, pari a 9,4 mg di lercanidipina.

Eccipiente con effetti noti: ciascuna compressa rivestita con film contiene 25,0 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film biconvessa, rotonda, di colore giallo-marrone, con inciso "LR sopra 1" su un lato della compressa e una profonda linea di frattura sull'altro lato.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lercanidipina Mylan Generics è indicata negli adulti per il trattamento dell'ipertensione essenziale da lieve a moderata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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 antipertensivo, possono trarre beneficio dall'aggiunta di lercanidipina alla terapia con un farmaco beta-bloccante (atenololo), un diuretico (idroclorotiazide) o un inibitore 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.

Anziani

Sebbene i dati farmacocinetici e l'esperienza clinica non suggeriscano 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 della lercanidipina nei bambini fino a 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Pazienti con danno renale e compromissione epatica

È necessario prestare particolare attenzione quando si inizia il trattamento in pazienti con disfunzione renale o epatica da lieve a 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 antipertensivo può risultare elevato in pazienti con compromissione epatica, conseguentemente è necessario prendere in considerazione una correzione del dosaggio.

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

Modo di somministrazione

Uso orale.

La compressa deve essere deglutita con una sufficiente quantità di liquido (es. un bicchiere di acqua).

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sindrome del nodo del seno

È necessaria particolare cautela quando si utilizza la lercanidipina in pazienti con sindrome del nodo del seno (se non è impiantato 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.

Alcune diidropiridine (come ad esempio amlodipina, felodipina, nifedipina, ecc.) 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 nella disfunzione epatica o renale

È necessario prestare particolare attenzione quando si inizia il trattamento in pazienti con disfunzione 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 antipertensivo può risultare potenziato, in questa popolazione deve essere considerata una correzione del dosaggio.

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

Alcool

L'assunzione di alcol deve essere evitata in quanto può potenziare l'effetto vasodilatatore dei medicinali 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 della lercanidipina nei bambini non sono state stabilite.

Lercanidipina Mylan Generics contiene lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Inibitori del CYP3A4

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.

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 dell'AUC e di 8 volte della C_{max} per l'eutomero S-lercanidipina).

Ciclosporina

Ciclosporina e lercanidipina non devono essere somministrate in concomitanza (vedere paragrafo 4.3).

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.

Succo di pompelmo

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

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.

Substrati del CYP3A4

È necessario prestare particolare attenzione nel prescrivere la lercanidipina in co-somministrazione con altri substrati del CYP3A4, quali terfenadina, astemizolo, antiaritmici di classe III quali amiodarone e chinidina.

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 antipertensivo può essere ridotto; è inoltre opportuno monitorare con maggiore frequenza la pressione arteriosa.

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 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, anche se può essere necessario una correzione della dose.

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 \pm s.d.), non ha mostrato variazioni clinicamente rilevanti nella farmacocinetica della lercanidipina.

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.

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.

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 β -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.

Warfarin

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

Diuretici e ACE inibitori

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

Alcool

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

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi relativi alla lercanidipina non forniscono evidenza di un effetto teratogeno nel ratto e nel coniglio e la funzione riproduttiva nel ratto è rimasta invariata. A meno che non vi sia un'esperienza clinica con lercanidipina durante la gravidanza e l'allattamento, 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 Generics 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 compromettere 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 e di usare 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 hanno manifestato reazioni avverse.

La tabella sotto riportata mostra l'incidenza delle reazioni avverse al medicinale, che abbiano almeno una possibile correlazione causale, raggruppate nelle classi organo-sistemiche MedDRA e classificate per 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.

Come mostrato nella tabella seguente, le reazioni avverse più comuni riportate negli studi clinici sono cefalea, capogiri, edema periferico, tachicardia, palpitazioni, vampate; ciascuna reazione si è manifestata in meno dell'1% dei pazienti.

Disturbi del sistema immunitario	Molto raro	Ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Capogiri, cefalea
	Raro	Sonnolenza
	Molto raro	Sincope
Patologie cardiache	Non comune	Tachicardia; palpitazioni
	Raro	Angina pectoris
Patologie vascolari	Non comune	Vampate
	Molto raro	Sincope
Patologie gastrointestinali	Raro	Dolore addominale; diarrea; dispepsia; nausea; vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Raro	Mialgia
Patologie renali ed urinarie	Raro	Poliuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	Edema periferico
	Raro	Astenia; affaticamento

Nel corso dell'esperienza post-marketing, sono stati riportati molto raramente (< 1/10.000) da segnalazioni spontanee i seguenti effetti indesiderati: ipertrofia gengivale, aumenti reversibili dei livelli sierici delle transaminasi epatiche, ipotensione, frequenza urinaria e dolore toracico.

Alcune diidropiridine (come ad esempio amlodipina, felodipina, nifedipina, ecc.) possono raramente causare dolore precordiale o angina pectoris. Molto raramente i pazienti con un'angina pectoris pre-esistente possono manifestare aumento della frequenza, della durata o della gravità di questi attacchi. Sono stati osservati casi isolati di infarto del miocardio.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Nell'esperienza post-marketing, sono stati riportati alcuni casi di sovradosaggio (da 40 fino a 800 mg di lercanidipina, incluse segnalazioni di tentativo di suicidio).

Sintomi

Analogamente alle altre diidropiridine si presume che un sovradosaggio possa provocare un'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, potrebbe essere necessario ricorrere ad una terapia di supporto cardiovascolare, con la somministrazione endovenosa di atropina in caso di bradicardia.

Visto l'effetto farmacologico prolungato di lercanidipina, è necessario seguire per almeno 24 ore la funzione cardiovascolare del paziente che abbia assunto una dose eccessiva di farmaco. Non sono disponibili informazioni sui possibili effetti benefici della dialisi. Data l'elevata lipofilia del farmaco, è molto probabile che i livelli plasmatici non possano essere usati come parametri di riferimento per tutta la durata del periodo di rischio e che la dialisi non abbia alcuna efficacia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: bloccanti selettivi dei canali del calcio con effetti principalmente vascolari di 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 all'interno della muscolatura liscia e cardiaca. 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 sanguigna diastolica media \pm d. s. di $114,5 \pm 3,7$ 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 $172,6 \pm 5,6$ mmHg a $140,2 \pm 8,7$ 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 \pm $2,09$ d.s. e $7,66$ ng/ml \pm $5,90$ d.s., si raggiungono 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.

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.

Metabolismo

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.

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.

Linearità/non linearità

La somministrazione orale di lercanidipina porta a livelli plasmatici di lercanidipina non direttamente proporzionali al dosaggio (cinetica non lineare). Dopo 10, 20 o 40 mg le concentrazioni plasmatiche massime osservate sono state in un rapporto di 1:3:8 e le AUC di concentrazione plasmatica nel tempo in un rapporto di 1:4:18, indicando una saturazione progressiva del metabolismo pre-sistemico. Conseguentemente, la disponibilità aumenta con l'aumento del dosaggio.

Informazioni aggiuntive su popolazioni speciali

Nei pazienti anziani e nei pazienti con disfunzione renale da lieve a moderata o con compromissione epatica da lieve a moderata, il comportamento farmacocinetico della lercanidipina si è rivelato simile a quello osservato nella popolazione generale dei pazienti; pazienti con disfunzione renale grave o in dialisi hanno mostrato livelli più elevati (di circa il 70%) del medicinale. Nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave, è probabile che la biodisponibilità sistemica della lercanidipina aumenti poiché il medicinale 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 sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogenico, 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 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.

La lercanidipina cloridrato somministrata a dosi elevate (12 mg/kg/die) durante il travaglio, ha indotto distocia.

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:
Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Crospovidone (tipo A)
Povidone K30
Magnesio stearato

Film di rivestimento:
Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Macrogol 8000
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo prodotto medicinale non richiede alcuna particolare precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bliester stampati a freddo Al/OPA/PVC/Al contenenti 7, 14, 28, 35, 50, 56, 98 e 100 compresse.

Flacone HDPE con tappo di polipropilene opaco con dissecante contenente 500 e 1.000 compresse.

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

041075019 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Bliester Al/Pvc Opaco
041075021 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Bliester Al/Pvc Opaco
041075033 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Bliester Al/Pvc Opaco
041075045 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 35 Compresse In Bliester Al/Pvc Opaco
041075058 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Bliester Al/Pvc Opaco
041075060 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Bliester Al/Pvc Opaco
041075072 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Bliester Al/Pvc Opaco
041075084 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Bliester Al/Pvc Opaco
041075096 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 500 Compresse In Flacone Hdpe

041075108 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 1000 Compresse In Flacone Hdpe

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Agosto 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lercanidipina Mylan Generics 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 20 mg di lercanidipina cloridrato, pari a 18,8 mg di lercanidipina.

Eccipiente con effetti noti: ciascuna compressa rivestita con film contiene 50,0 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film biconvessa, rotonda, di colore rosa, con inciso "LR sopra 1" su un lato della compressa e una profonda linea di frattura sull'altro lato.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lercanidipina Mylan Generics è indicata negli adulti per il trattamento dell'ipertensione essenziale da lieve a moderata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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 antipertensivo, possono trarre beneficio dall'aggiunta di lercanidipina alla terapia con un farmaco beta-bloccante (atenololo), un diuretico (idroclorotiazide) o un inibitore 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.

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 della lercanidipina nei bambini fino a 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Pazienti con danno renale e compromissione epatica

È necessario prestare particolare attenzione quando si inizia il trattamento in pazienti con disfunzione renale o epatica da lieve a 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 antipertensivo può risultare elevato in pazienti con compromissione epatica, conseguentemente è necessario prendere in considerazione una correzione del dosaggio.

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

Modo di somministrazione

Uso orale.

La compressa deve essere deglutita con una sufficiente quantità di liquido (es. un bicchiere di acqua).

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sindrome del nodo del seno

È necessaria particolare cautela quando si utilizza la lercanidipina in pazienti con sindrome del nodo del seno (se non è impiantato 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.

Alcune diidropiridine (come ad esempio amlodipina, felodipina, nifedipina, ecc.) 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 nella disfunzione epatica o renale

È necessario prestare particolare attenzione quando si inizia il trattamento in pazienti con disfunzione 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 antipertensivo può risultare potenziato, in questa popolazione deve essere considerata una correzione del dosaggio.

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

Alcool

L'assunzione di alcool deve essere evitata in quanto può potenziare l'effetto vasodilatatore dei medicinali 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 della lercanidipina nei bambini non sono state stabilite.

Lercanidipina Mylan Generics contiene lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Inibitori del CYP3A4

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.

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 dell'AUC e di 8 volte della C_{max} per l'eutomero S-lercanidipina).

Ciclosporina

Ciclosporina e lercanidipina non devono essere somministrate in concomitanza (vedere paragrafo 4.3).

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.

Succo di pompelmo

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

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.

Substrati del CYP3A4

È necessario prestare particolare attenzione nel prescrivere la lercanidipina in co-somministrazione con altri substrati del CYP3A4, quali terfenadina, astemizolo, antiaritmici di classe III quali amiodarone e chinidina.

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 antipertensivo può essere ridotto; è inoltre opportuno monitorare con maggiore frequenza la pressione arteriosa.

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 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, anche se può essere necessario una correzione della dose.

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 \pm s.d.), non ha mostrato variazioni clinicamente rilevanti nella farmacocinetica della lercanidipina.

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.

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.

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 β -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.

Warfarin

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

Diuretici e ACE inibitori

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

Alcool

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

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

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. A meno che non vi sia un'esperienza clinica con lercanidipina durante la gravidanza e l'allattamento, 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 Generics 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 compromettere 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

La lercanidipina altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare 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 hanno manifestato reazioni avverse.

La tabella sotto riportata mostra l'incidenza delle reazioni avverse al medicinale, che abbiano almeno una possibile correlazione causale, raggruppate nelle classi organo-sistemiche MedDRA e classificate per frequenza.

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	$\geq 1/100, < 1/10$
Non comune	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Raro	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
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.

Come mostrato nella tabella seguente, le reazioni avverse più comuni riportate negli studi clinici sono cefalea, capogiri, edema periferico, tachicardia, palpitazioni, vampate; ciascuna reazione si è manifestata in meno dell'1% dei pazienti.

Disturbi del sistema immunitario	Molto raro	Ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Capogiri, cefalea
	Raro	Sonnolenza
	Molto raro	Sincope
Patologie cardiache	Non comune	Tachicardia; palpitazioni
	Raro	Angina pectoris
Patologie vascolari	Non comune	Vampate
	Molto raro	Sincope
Patologie gastrointestinali	Raro	Dolore addominale; diarrea; dispepsia; nausea; vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Raro	Mialgia
Patologie renali ed urinarie	Raro	Poliuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	Edema periferico
	Raro	Astenia; affaticamento

Nel corso dell'esperienza post-marketing, sono stati riportati molto raramente ($< 1/10.000$) da segnalazioni spontanee i seguenti effetti indesiderati: ipertrofia gengivale, aumenti reversibili dei livelli sierici delle transaminasi epatiche, ipotensione, frequenza urinaria e dolore toracico.

Alcune diidropiridine (come ad esempio amlodipina, felodipina, nifedipina, ecc.) possono raramente causare dolore precordiale o angina pectoris. Molto raramente i pazienti con un'angina pectoris pre-esistente possono manifestare aumento della frequenza, della durata o della gravità di questi attacchi. Sono stati osservati casi isolati di infarto del miocardio.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Nell'esperienza post-marketing, sono stati riportati alcuni casi di sovradosaggio (da 40 fino a 800 mg di lercanidipina, incluse segnalazioni di tentativo di suicidio).

Sintomi

Analogamente alle altre diidropiridine si presume che un sovradosaggio possa provocare un'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, potrebbe essere necessario ricorrere ad una terapia di supporto cardiovascolare, con la somministrazione endovenosa di atropina in caso di bradicardia.

Visto l'effetto farmacologico prolungato di lercanidipina, è necessario seguire per almeno 24 ore la funzione cardiovascolare del paziente che abbia assunto una dose eccessiva di farmaco. Non sono disponibili informazioni sui possibili effetti benefici della dialisi. Data l'elevata lipofilia del farmaco, è molto probabile che i livelli plasmatici non possano essere usati come parametri di riferimento per tutta la durata del periodo di rischio e che la dialisi non abbia alcuna efficacia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: bloccanti selettivi dei canali del calcio con effetti principalmente vascolari di 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 all'interno della muscolatura liscia e cardiaca. 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 sanguigna diastolica media \pm d. s. di $114,5 \pm 3,7$ 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 $172,6 \pm 5,6$ mmHg a $140,2 \pm 8,7$ 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 \pm $2,09$ d.s. e $7,66$ ng/ml \pm $5,90$ d.s., si raggiungono 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.

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.

Metabolismo

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.

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.

Linearità/non linearità

La somministrazione orale di lercanidipina porta a livelli plasmatici di lercanidipina non direttamente proporzionali al dosaggio (cinetica non lineare). Dopo 10, 20 o 40 mg le concentrazioni plasmatiche massime osservate sono state in un rapporto di 1:3:8 e le AUC di concentrazione plasmatica nel tempo in un rapporto di 1:4:18, indicando una saturazione progressiva del metabolismo pre-sistemico. Conseguentemente, la disponibilità aumenta con l'aumento del dosaggio.

Informazioni aggiuntive su popolazioni speciali

Nei pazienti anziani e nei pazienti con disfunzione renale da lieve a moderata o con compromissione epatica da lieve a moderata, il comportamento farmacocinetico della lercanidipina si è rivelato simile a quello osservato nella popolazione generale dei pazienti; pazienti con disfunzione renale grave o in dialisi hanno mostrato livelli più elevati (di circa il 70%) del medicinale. Nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave, è probabile che la biodisponibilità sistemica della lercanidipina aumenti poiché il medicinale 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 sicurezza farmacologica, 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 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.

La lercanidipina cloridrato somministrata a dosi elevate (12 mg/kg/die) durante il travaglio, ha indotto distocia.

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:

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Crospovidone (tipo A)
Povidone K30
Magnesio stearato

Film di rivestimento:

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Macrogol 8000
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo prodotto medicinale non richiede alcuna particolare precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters stampati a freddo Al/OPA/PVC/Al contenenti 7, 14, 28, 35, 50, 56, 98 e 100 compresse.
Flacone HDPE con tappo di polipropilene con dissecante contenente 500 e 1.000 compresse.

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

041075110 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister Al/Pvc Opaco
041075122 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Al/Pvc Opaco
041075134 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Al/Pvc Opaco
041075146 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 35 Compresse In Blister Al/Pvc Opaco
041075159 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Al/Pvc Opaco
041075161 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Al/Pvc Opaco
041075173 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Al/Pvc Opaco

041075185 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Al/Pvc Opaco
041075197 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 500 Compresse In Flacone Hdpe
041075209 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 1000 Compresse In Flacone Hdpe

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Agosto 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco