RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NIDIPRES 10 mg compresse rivestite con film
NIDIPRES 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 10 mg di lercanidipina cloridrato, equivalente a 9,4 mg di lercanidipina.

Una compressa rivestita con film contiene 20 mg di lercanidipina cloridrato, equivalente a 18,8 mg di lercanidipina.

Eccipiente con effetti noti:
NIDIPRES 10 mg compresse rivestite con film: 30 mg di lattosio monoidrato

Eccipiente con effetti noti:
NIDIPRES 20 mg compresse rivestite con film: 60 mg di lattosio monoidrato

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

NIDIPRES 10 mg compresse rivestite con film: Compresse rivestite con film da 6,5 mm gialle, rotonde, biconvesse, con linea di incisione su un lato, e marcate "L" sull'altro lato.
NIDIPRES 20 mg compresse rivestite con film: Compresse rivestite con film da 8,5 mm rosa, rotonde, biconvesse, con linea di incisione su un lato, e marcate "L" sull'altro lato.

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NIDIPRES è indicato negli adulti per il trattamento dell'ipertensione essenziale da lieve a moderata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Via di somministrazione: per uso orale.

<u>Posologia</u>
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.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
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 titolazione della dose deve essere graduale, poichè possono essere necessarie 2 settimane prima che il massimo effetto antipertensivo sia evidente.

Alcuni soggetti non adeguatamente controllati con un singolo agente anti-ipertensivo, possono trarre beneficio dall'aggiunta di lercanidipina alla terapia con un farmaco bloccante dei beta-adrenorecettori (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.

Uso negli anziani
Sebbene i dati farmacocinetici e l'esperienza clinica non suggeriscono la necessità di una correzione del dosaggio giornaliero, si deve prestare particolare cautela quando si inizia il trattamento negli anziani.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di lercanidipina nei bambini di età fino a 18 anni non sono state stabilite.
Non ci sono dati disponibili.

Pazienti con compromissione renale o 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 antiipertensivo può risultare elevato in pazienti con compromissione epatica e conseguentemente deve essere preso in considerazione un aggiustamento del dosaggio.
La lercanidipina non è raccomandata in pazienti con compromissione epatica grave o con danno renale grave (tasso di filtrazione glomerulare (GFR) < 30 ml/min).

<u>Modo di somministrazione</u>

Devono essere prese precauzioni prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale:
- Il trattamento deve essere somministrato preferibilmente al mattino almeno 15 minuti prima di colazione.
- Questo prodotto non deve essere somministrato con succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.3 e 4.5)

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla lercanidipina ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Donne in età fertile a meno che non venga impiegato un metodo contraccettivo efficace.
- Ostruzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro.
- Insufficienza cardiaca congestizia non trattata.
- Angina pectoris instabile.
- Grave compromissione epatica o renale.
- Infarto del miocardio nel mese precedente .

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
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

- 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
Deve essere esercitata particolare cautela quando si utilizza la lercanidipina in pazienti con sindrome del nodo del seno (senza pace-maker).

Disfunzione ventricolare sinistra e cardiopatia ischemica
Sebbene studi controllati di emodinamica non abbiano rivelato alcuna compromissione della funzione ventricolare, è richiesta attenzione anche in pazienti affetti da disfunzione ventricolare sinistra. È stato suggerito che alcune diidropiridine a breve durata d'azione possano essere associate ad un incremento del rischio cardio-vascolare in pazienti affetti da cardiopatia ischemica. Sebbene la lercanidipina sia un farmaco a lunga durata d'azione, in tali pazienti è richiesta cautela.

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 o della gravità di questi attacchi. Sono stati osservati casi isolati di infarto del miocardio (vedere paragrafo 4.8).

Utilizzo nella disfunzione epatica o renale:
Si deve prestare particolare attenzione quando si inizia il trattamento in pazienti con disfunzione epatica o renale da lieve a moderata. Anche se la posologia giornaliera solitamente raccomandata può essere ben tollerata da questi sottogruppi, un aumento della dose giornaliera a 20 mg deve essere valutato con attenzione. Nei pazienti con compromissione epatica l'effetto antiipertensivo può risultare potenziato e di conseguenza deve essere considerato un aggiustamento del dosaggio.

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

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 non sono state dimostrate nei bambini.

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

Lattosio
Questo medicinale contiene lattosio monoidrato, non deve pertanto essere somministrato a pazienti con deficit di Lapp-lattasi, galattosemia o sindrome da malassorbimento di glucosio- galattosio.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Inibitori del CYP3A4
La 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-prescrizione 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
Ciclosporina e lercanidipina non devono essere somministrati insieme (vedere paragrafo 4.3).

Sono stati osservati livelli plasmatici aumentati 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 altre diidropiridine, la lercanidipina è sensibile all'inibizione metabolica causata dal succo di pompelmo, con 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 era aumentato (approssimativamente del 40%) e la velocità di assorbimento era diminuita (t_{max} da 1,75 a 3 ore). Le concentrazioni di midazolam non venivano modificate.

Substrati di CYP3A4
Si deve esercitare cautela quando la lercanidipina viene prescritta insieme ad altri substrati di CYP3A4, come terfenadina, astemizolo, farmaci antiaritmici di classe III quali amiodarone, chinidina.

Induttori di CYP3A4
La co-somministrazione della lercanidipina con induttori del CYP3A4 come i farmaci anticonvulsivanti (ad es. fenitoina, carbamazepina) e rifampicina deve essere effettuata con cautela poiché l'effetto antiipertensivo può essere ridotto e la pressione arteriosa deve essere monitorata con maggiore frequenza rispetto al solito.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
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

Metoprololo
Quando la lercanipina è stata co-somministrata con metoprololo, un beta-bloccante eliminato principalmente dal fegato, la biodisponibilità del metoprololo è rimasta inalterata, mentre quella della lercanidipina si è ridotta del 50%. Questo effetto può essere dovuto alla riduzione del flusso sanguigno epatico, causato dai beta-bloccanti e può pertanto verificarsi con altri farmaci di questa classe. Conseguentemente, la lercanidipina può essere somministrata con sicurezza con farmaci beta-bloccanti, anche se può essere necessario un aggiustamento 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 ± 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 di lercanidipina, 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 b-metildigossina, non ha evidenziato interazioni farmacocinetiche. Volontari sani trattati con digossina mostrano, dopo somministrazione a digiuno di 20 mg di lercanidipina, un incremento medio del 33% della C_{max} di digossina mentre l'AUC e la clearance renale non venivano significativamente modificate. I pazienti in trattamento concomitante con digossina devono essere strettamente monitorati per individuare eventuali segni di tossicità da digossina.

Simvastatina
Quando una dose di 20 mg di lercanidipina veniva ripetutamente co-somministrata con 40 mg di simvastatina, l'AUC di lercanidipina non è stata 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 a digiuno di 20 mg di lercanidipina a volontari sani non ha alterato la farmacocinetica del warfarin.

Diuretici e ACE inibitori
La lercanidipina è stata somministrata in sicurezza con 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
Gli studi d'interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
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

Gravidanza

Studi non clinici non forniscono evidenza di un effetto teratogeno nel ratto e nel coniglio e la capacità riproduttiva nel ratto è rimasta invariata. Ciò nonostante, poiché non c'è esperienza clinica con lercanidipina durante la gravidanza e l'allattamento, e altri composti diidropiridinici hanno effetti teratogeni nell'animale, la lercanidipina non deve essere somministrata durante la gravidanza o a donne in età fertile a meno che non utilizzino un contraccettivo efficace.

Allattamento
Non è noto se lercanidipina o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno. Non si può escludere un rischio per i neonati/lattanti. NIDIPRES è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità
Non sono disponibili dati clinici con la lercanidipina. In alcuni pazienti trattati con calcio-antagonisti sono stati segnalati cambiamenti biochimici reversibili nella testa degli spermatozoi che possono compromettere la fecondazione.
Nei casi in cui la fecondazione in vitro non ha successo e laddove non si trovano altre spiegazioni, si deve prendere in considerazione la possibilità che i calcio-antagonisti siano la causa.

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

NIDIPRES altera lievemente capacità di guidare veicoli e 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 ha manifestato reazioni avverse.

La tabella sotto mostra l'incidenza delle reazioni avverse, con almeno una possibile relazione causale, raggruppate secondo la Classificazione per Sistemi e Organi MedDRA e ordinate in base alla 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 ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Come mostrato in tabella, le reazioni avverse al farmaco più comunemente segnalate negli studi clinici controllati sono cefalea, capogiro, edema periferico, tachicardia, palpitazioni, vampate. Ciascuna di esse si è verificata in meno dell'1% dei pazienti.

Classificazione MedDRA Per Sistemi e Organi	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	capogiro; cefalea	sonnolenza	sincope

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
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

Patologie cardiache	tachicardia; palpitazioni	angina pectoris	
Patologie vascolari	rossore		
Patologie gastrointestinali		dolore addominale; diarrea; dispepsia; nausea; vomito	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea	
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, sono stati segnalati i seguiti effetti indesiderati molto rari provenienti da segnalazioni spontanee: ipertrofia gengivale, aumenti reversibili dei livelli delle transaminasi epatiche, ipotensione, frequenza urinaria e dolore toracico.

Alcune diidropiridine possono raramente portare a dolore precordiale o angina pectoris. Molto raramente pazienti con angina pectoris preesistente possono manifestare un aumento della frequenza, della durata o della gravità di questi attacchi. Possono essere osservati casi isolati di infarto del miocardio.

La lercanidipina non sembra provocare effetti indesiderati sui livelli di glicemia o su i 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/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

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

Sintomi

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
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

Come per altre diidropiridine, ci si aspetta che il sovradosaggio possa causare una eccessiva vasodilatazione periferica. I sintomi associati al sovradosaggio includono ipotensione marcata e tachicardia riflessa.

Trattamento
In caso di grave ipotensione, bradicardia e perdita di coscienza, può essere di aiuto ricorrere ad un supporto cardiovascolare, con la somministrazione endovenosa di atropina in caso per la 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 ci sono informazioni 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 farmacoterapeutica: calcioantagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare .
Derivati diidropiridinici.

Codice ATC: C08CA13

Meccanismo d'azione
La lercanidipina è un calcioantagonista appartenente al gruppo delle diidropiridine e inibisce il flusso transmembrana del calcio nella muscolatura cardiaca e liscia. Il meccanismo 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 con 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 ± 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 clinico in doppio cieco, randomizzato e controllato, verso placebo condotto in pazienti con ipertensione sistolica isolata, lercanidipina si è dimostrata efficace nel ridurre la pressione

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
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).

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 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 le emivite di eliminazione dei due enantiomeri sono essenzialmente le stesse. 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% sebbene si riduca ad 1/3 quando somministrata a volontari sani a digiuno.

La biodisponibilità orale della lercanidipina aumenta di 4 volte quando la lercanidipina viene assunta fino a 2 ore dopo 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 i livelli delle proteine plasmatiche sono ridotti nei pazienti con disfunzione renale o epatica grave, la frazione libera del farmaco può aumentare.

Biotrasformazione
Lercanidipina è ampiamente metabolizzata dal CYP 3A4; 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, a concentrazioni rispettivamente di 160 e 40 volte superiori rispetto a quelle raggiunte alla massima concentrazione plasmatica conseguente alla dose di 20 mg.

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

Eliminazione
L'eliminazione avviene essenzialmente mediante biotrasformazione.
È stata calcolata una 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. Nessun accumulo è stato osservato dopo somministrazione ripetuta.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
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

Linearità/non linearità
La somministrazione orale di NIDIPRES porta a livelli plasmatici di lercanidipina che non sono direttamente proporzionali alla dose (cinetica non lineare). Dopo 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 concentrazioni plasmatiche-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.

Informazioni aggiuntive sulle 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; i pazienti con disfunzione renale grave o dialisi-dipendenti hanno mostrato livelli più elevati (di circa il 70%) del farmaco. Nei pazienti con compromissione 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 di sicurezza farmacologica condotti su animali non hanno dimostrato alcun effetto sul sistema nervoso autonomo, sul sistema nervoso centrale o sulla funzione gastrointestinale alle dosi antipertensive.

Gli effetti rilevanti 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.

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

Nei ratti la fertilità e la capacità riproduttiva generale non venivano influenzate 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 cloridrato, quando 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.

I metaboliti non sono stati valutati separatamente in studi di tossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
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

Nucleo della compressa:
Magnesio stearato.
Povidone
Sodio amido glicolato Tipo A
Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina

Film di rivestimento:
NIDIPRES 10 mg compresse rivestite con film:
Macrogol
Alcool polivinilico, parzialmente idrolizzato
Talco
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172).

NIDIPRES 20 mg compresse rivestite con film:
Macrogol
Alcool polivinilico, parzialmente idrolizzato
Talco
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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 in Al/PVC/PVdC

NIDIPRES 10 mg compresse rivestite con film: 28 compresse rivestite con film.
NIDIPRES 20 mg compresse rivestite con film: 28 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

S.F. Group S.r.l.
Via Beniamino Segre, 59

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
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

00134 – Roma
Italia

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

AIC n. 043875018 - "10 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister AL/PVC/PVDC
AIC n. 043875020 - "20 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister AL/PVC/PVDC

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
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).