

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lercanidipina Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film

Lercanidipina Ranbaxy 20 mg compresse rivestite con film

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

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

Eccipiente con effetto noto:

Lercanidipina Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film: lattosio monoidrato 30 mg.

Lercanidipina Ranbaxy 20 mg compresse rivestite con film: lattosio monoidrato 60 mg.

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film

Lercanidipina Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film: compresse di colore giallo, rotonde, rivestite con film, biconvesse di diametro di 6,5 mm, con linea d'incisione su un lato, con impresso "L" sull'altro lato.

Lercanidipina Ranbaxy 20 mg compresse rivestite con film: compresse di colore rosa, rotonde, rivestite con film. biconvesse di diametro di 8,5 mm, con linea d'incisione su un lato, con impresso "L" sull'altro lato.

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

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Modo di somministrazione: uso orale

### ***Posologia***

La dose raccomandata è 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.

L'aggiustamento della dose deve essere graduale poiché il massimo effetto antipertensivo si manifesta entro 2 settimane circa.

Nel caso di pazienti non adeguatamente controllati mediante monoterapia antipertensiva, è possibile associare la somministrazione di Lercanidipina Ranbaxy a farmaci beta-bloccanti (atenololo), diuretici (idroclorotiazide) o ACE-inibitori (captopril o enalapril).

Poiché la curva dose-risposta è ripida e presenta un "plateau" a dosi tra 20 e 30 mg, è improbabile che dosi più elevate inducano una maggiore efficacia, mentre può verificarsi un aumento degli effetti indesiderati.

### ***Pazienti anziani***

Sebbene dagli studi di farmacocinetica e dall'esperienza clinica specifica non sia emersa la necessità di modificare la dose giornaliera, si raccomanda tuttavia particolare attenzione all'inizio del trattamento negli anziani.

### ***Popolazione pediatrica***

La sicurezza e l'efficacia di Lercanidipina Ranbaxy nei bambini fino a 18 anni di età non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

### ***Pazienti con alterazioni della funzionalità renale o epatica***

Si raccomanda particolare cautela quando si inizia il trattamento di pazienti con disfunzioni epatiche o renali lievi-moderate. La posologia raccomandata è risultata ben tollerata da questi pazienti, tuttavia l'incremento della dose giornaliera a 20 mg dev'essere attentamente valutato. Nei pazienti con alterazione della funzionalità epatica l'effetto antipertensivo può essere aumentato e quindi bisogna considerare un aggiustamento del dosaggio. L'uso di Lercanidipina Ranbaxy non è raccomandato in pazienti con alterazione della funzionalità epatica grave o in pazienti con alterazione della funzionalità renale grave (velocità di filtrazione glomerulare < 30 ml/min).

### ***Modo di somministrazione***

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.
- Questo medicinale 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 che non impiegate utilizzino una efficace copertura anticoncezionale.
- Ostruzione all'eiezione ventricolare sinistra.
- Insufficienza cardiaca congestizia non trattata.
- Angina pectoris instabile.
- Alterazioni della funzionalità epatica o renale di grado severo
- Pazienti che hanno avuto un infarto cardiaco da meno di un mese.
- Somministrazione concomitante 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 somministra Lercanidipina Ranbaxy a pazienti affetti da sindromi da disfunzione 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 funzionalità ventricolare, è richiesta cautela in pazienti affetti da disfunzione ventricolare sinistra. È stato suggerito che alcune diidropiridine a breve durata d'azione possano incrementare il rischio di morbilità cardio-vascolare in pazienti affetti da ischemia cardiaca. Sebbene Lercanidipina Ranbaxy 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 e della gravità di episodi anginosi acuti. Possono essere osservati casi isolati di infarto del miocardio (vedere paragrafo 4.8).

##### ***Disfunzione epatica o renale***

È necessario prestare particolare attenzione quando si inizia il trattamento di pazienti con disfunzione epatica o renale da lieve a 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. Nei pazienti con alterazione della funzionalità epatica l'effetto antipertensivo può essere aumentato e quindi bisogna considerare un aggiustamento del dosaggio.

L'uso di Lercanidipina Ranbaxy non è raccomandato in pazienti con alterazione della funzionalità epatica grave o con alterazione della funzionalità renale grave (velocità di filtrazione glomerulare < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.2).

##### ***Induttori del CYP3A4***

Gli induttori del CYP 3A4 come gli anticonvulsivanti (ad esempio 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 Ranbaxy 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.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

### ***Inibitori del CYP3A4***

La lercanidipina è metabolizzata dall'enzima CYP3A4 e, pertanto, gli inibitori e gli induttori del CYP3A4, somministrati in concomitanza possono interagire con il metabolismo e l'eliminazione di lercanidipina. La somministrazione concomitante di Lercanidipina Ranbaxy 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, il ketoconazolo, ha mostrato 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 somministrate in concomitanza (vedere paragrafo 4.3).

In seguito alla contemporanea somministrazione di lercanidipina e ciclosporina, è stato osservato un aumento dei livelli plasmatici di entrambi i principi attivi. Uno studio condotto su giovani volontari sani ha dimostrato che quando la ciclosporina viene somministrata 3 ore dopo l'assunzione di lercanidipina, i livelli plasmatici di lercanidipina non cambiano, mentre l'AUC della ciclosporina aumenta del 27%. Tuttavia, la somministrazione concomitante di Lercanidipina Ranbaxy con ciclosporina ha causato 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 di lercanidipina aumenta (approssimativamente del 40%) e la velocità di assorbimento diminuisce ( $t_{max}$  è ritardato da 1,75 a 3 ore). Le concentrazioni di midazolam venivano rimaste immutate.

### ***Substrati del CYP3A4***

È necessaria cautela nel prescrivere Lercanidipina Ranbaxy in somministrazione concomitante con altri substrati del CYP3A4, quali terfenadina, astemizolo, antiaritmici di classe III quali amiodarone, chinidina.

### ***Induttori del CYP3A4***

La somministrazione concomitante di Lercanidipina Ranbaxy con induttori del CYP3A4 come i farmaci anticonvulsivanti (ad esempio 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.

### ***Metoprololo***

Quando Lercanidipina Ranbaxy è stata somministrata in concomitanza con metoprololo, un beta-bloccante eliminato principalmente dal fegato, la biodisponibilità del metoprololo inalterata non si modifica, mentre quella della lercanidipina si riduce del 50%. Questo effetto può essere ascritto alla riduzione del flusso sanguigno epatico, causato dai beta-bloccanti e può pertanto verificarsi con altri farmaci di questa classe. Di conseguenza, lercanidipina può essere somministrata con bloccanti dei recettori beta-adrenergici, ma può essere necessario aggiustarne la dose.

### ***Fluoxetina***

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

### ***Cimetidina***

I livelli plasmatici di lercanidipina non subiscono variazioni significative nei pazienti in trattamento concomitante con 800 mg/die di cimetidina, ma a dosi più elevate si raccomanda cautela poiché la biodisponibilità e l'effetto ipotensivo di lercanidipina possono aumentare.

### ***Digossina***

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

### ***Simvastatina***

A seguito della somministrazione concomitante ripetuta di una dose di 20 mg di Lercanidipina Ranbaxy 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  $\beta$ -idrossiacido del 28%. È poco probabile 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 somministrazione concomitante di 20 mg di lercanidipina a volontari sani a digiuno non ha alterato la farmacocinetica del warfarin.

### ***Diuretici e ACE inibitori***

Lercanidipina Ranbaxy somministrata con diuretici e ACE-inibitori è stata ben tollerata.

### ***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 di interazione solo negli adulti.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### ***Gravidanza***

I risultati degli studi effettuati nel ratto e nel coniglio non hanno evidenziato un effetto teratogeno di lercanidipina in tali specie animali, inoltre non vi è stata compromissione della funzione riproduttiva nel ratto. Tuttavia, poiché mancano dati clinici sull'impiego di lercanidipina in gravidanza e durante l'allattamento, e altri composti appartenenti alla classe delle diidropiridine si sono rivelati teratogeni negli animali, Lercanidipina Ranbaxy non deve essere somministrato durante la gravidanza o a donne in età fertile che non utilizzino una efficace copertura anticoncezionale.

### ***Allattamento***

Non è noto se la lercanidipina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Lercanidipina Ranbaxy è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

### ***Fertilità***

Non sono disponibili dati clinici sull'utilizzo della 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 Ranbaxy altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, si deve usare cautela in quanto possono verificarsi capogiri, astenia, senso di affaticamento e, raramente, sonnolenza.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Nell'1,8% circa dei pazienti trattati si sono verificate 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 ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $\geq 1/10.000$ ); 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, le reazioni avverse più comunemente osservate, riportate

in studi clinici controllati, sonocefalea, capogiro, edema periferico, tachicardia, palpitazioni, rossore, ciascuno dei quali verificatosi in meno dell'1% dei pazienti.

Classificazione sistemica organica secondo MedDRA	Non comune ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Raro ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Molto raro ( $< 1/10.000$ )
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiri	Sonnolenza	Sincope
Patologie cardiache	Tachicardia, palpitazioni,	Angina pectoris	
Patologie vascolari	Rossore		
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale diarrea, dispepsia, nausea, vomito	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		<u>Eruzione cutanea</u>	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia	
Patologie renali e urinarie		Poliuria	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<u>Edema periferico</u>	Astenia, affaticamento	

Nel corso dell'esperienza post-marketing, dai report spontanei ricevuti, i seguenti effetti indesiderati sono stati riportati molto raramente ( $<1/10.000$ ): ipertrofia gengivale, aumento reversibile dei livelli sierici delle transaminasi epatiche, ipotensione, frequenza urinaria e dolore toracico.

Alcune diidropiridine possono raramente provocare dolore precordiale o angina pectoris. Molto raramente può verificarsi un aumento della frequenza, della durata e della severità di episodi anginosi acuti in pazienti con angina pectoris pre-esistente. Possono essere osservati isolati casi di infarto miocardico.

La 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](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)

#### **4.9 Sovradosaggio**

Nel corso dell'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 ad altre diidropiridine, il sovradosaggio può causare 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.

Visto l'effetto farmacologico prolungato di lercanidipina, è essenziale monitorare per almeno 24 ore la funzione cardiovascolare del paziente che abbia assunto una dose eccessiva di farmaco. Non esistono dati sui possibili effetti benefici della dialisi. Data l'elevata lipofilia del principio attivo, 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: Calcioantagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare – Derivati diidropiridinici..

Codice ATC: C08CA13

##### *Meccanismo d'azione*

La Lercanidipina è un calcio-antagonista appartenente al gruppo delle diidropiridine e inibisce il flusso del calcio attraverso la membrana cellulare della muscolatura liscia e cardiaca. Il meccanismo alla base della sua azione antipertensiva è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vascolare, con conseguente abbassamento 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 e non provoca effetti inotropi negativi grazie alla sua elevata selettività vascolare.

Visto che la vasodilatazione indotta da Lercanidipina Ranbaxy è caratterizzata da un graduale instaurarsi dell'effetto, si è verificata soltanto raramente, nei pazienti ipertesi, ipotensione acuta con tachicardia riflessa.

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

##### *Efficacia e sicurezza clinica*



Oltre agli studi clinici condotti a supporto delle indicazioni terapeutiche, un ulteriore studio non controllato ma randomizzato che ha coinvolto pazienti con ipertensione grave (pressione sanguigna 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 clinico in doppio cieco, controllato, e randomizzato, verso placebo condotto in pazienti con ipertensione sistolica isolata, Lercanidipina Ranbaxy si è dimostrato efficace nel ridurre la pressione sanguigna sistolica da valori e medi iniziali di 172,6 + 5,6 mmHg a 140,2 + 8,7 mmHg.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### *Assorbimento*

Lercanidipina Ranbaxy 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, la concentrazione massima plasmatica 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 Ranbaxy, somministrata per via orale, a pazienti a stomaco pieno è circa del 10% e si riduce ad un terzo (1/3) quando somministrata a volontari sani a digiuno.

La biodisponibilità orale della lercanidipina, aumenta di 4 volte, quando Lercanidipina Ranbaxy viene assunta nelle 2 ore successive a un pasto ad alto contenuto di grassi. Conseguentemente, Lercanidipina Ranbaxy 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%. Nei pazienti affetti da disfunzioni renali o epatiche di grado severo i livelli proteici nel plasma sono ridotti e la frazione libera del farmaco può aumentare.

### *Biotrasformazione*

Lercanidipina Ranbaxy è ampiamente metabolizzato dal CYP 3A4; nelle urine e nelle feci non si trova il farmaco immodificato. Esso viene convertito prevalentemente 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, superiori rispetto a quelle raggiunte alla massima concentrazione 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. Perciò, a dosi terapeutiche, non ci si aspetta che la Lercanidipina Ranbaxy 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. La somministrazione ripetuta non ha fatto rilevare alcun accumulo.

#### *Linearità/Non linearità*

La somministrazione orale di Lercanidipina Ranbaxy 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 AUC di concentrazione plasmatica nel 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 su popolazioni speciali*

Nei pazienti anziani e nei pazienti affetti da disfunzione renale da lieve a moderata o con insufficienza compromissione della funzione epatica da lieve a moderata, il comportamento farmacocinetico della lercanidipina si è rivelato simile a quello osservato nella popolazione generale dei pazienti; nei pazienti affetti da disfunzione renale grave o in pazienti dializzati mostrato sono stati riscontrati livelli più elevati (di circa il 70%) del farmaco. Nei pazienti affetti da compromissione delle funzioni epatiche 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 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 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 ritardando 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:*

Magnesio stearato

Povidone

Sodio amido glicolato Tipo A

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

*Film di rivestimento:*

*Lercanidipina Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film*

Macrogol

Alcool polivinilico, parzialmente idrolizzato

Talco

Titanio diossido (E171)

Ferro ossido giallo (E172).

*Lercanidipina Ranbaxy 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**

Blister: Conservare a temperatura non superiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister (Alluminio/PVC) con lamina perforabile

Blister in PVDC/Al

*Confezioni:*

Blister:

Lercanidipina Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film: 28 compresse rivestite con film

Lercanidipina Ranbaxy 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 e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ranbaxy Italia S.p.A. Piazza Filippo Meda, 3 – 20121 Milano

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

Blister in AL/PVC

- 039249026 Lercanidipina Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film – 28 compresse

- 039249065 Lercanidipina Ranbaxy 20 mg compresse rivestite con film – 28 compresse

Blister in PVDC/Al

- 039249077 Lercanidipina Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film – 28 compresse

- 039249089 Lercanidipina Ranbaxy 20 mg compresse rivestite con film – 28 compresse

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

**Ottobre 2010**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**