

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lercanidipino Teva-ratiopharm 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Lercanidipino Teva-ratiopharm 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Lercanidipino Teva-ratiopharm 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de lercanidipino hidrocloruro, equivalente a 9,4 mg de lercanidipino.

Lercanidipino Teva-ratiopharm 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de lercanidipino hidrocloruro, equivalente a 18,8 mg de lercanidipino.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Lercanidipino Teva-ratiopharm 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos amarillos, de forma redonda, biconvexos, recubiertos con película, con una ranura en una cara y lisos en la otra cara.
La ranura sirve para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

Lercanidipino Teva-ratiopharm 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos rosados, de forma redonda, biconvexos, recubiertos con película, con una ranura en una cara y lisos en la otra cara.
La ranura sirve para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Lercanidipino está indicado en adultos para el tratamiento de la hipertensión esencial leve a moderada.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es de 10 mg por vía oral una vez al día, **por lo menos 15 minutos antes de las comidas**; la dosis puede incrementarse a 20 mg, dependiendo de la respuesta de cada paciente.

El aumento de la dosis debe ser gradual, ya que pueden transcurrir aproximadamente 2 semanas hasta que se manifieste el efecto antihipertensivo máximo.

Algunos individuos, no controladas adecuadamente con un solo agente antihipertensivo, pueden beneficiarse de la adición de lercanidipino a la terapia con un medicamento bloqueante de los receptores

beta-adrenérgicos (atenolol), un diurético (hidroclorotiazida) o un inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina (captopril o enalapril).

Debido a que la curva dosis-respuesta es escalonada, con una meseta entre las dosis 20 y 30 mg, es poco probable que la eficacia aumente a dosis más altas, mientras que los efectos secundarios pueden incrementarse.

Personas de edad avanzada:

Si bien los datos farmacocinéticos y la experiencia clínica sugieren que no se requiere hacer ajustes en la dosificación diaria, se debe tener especial cuidado se inicia el tratamiento personas de edad avanzada.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de lercanidipino en niños de hasta 18 años de edad.

No se dispone de datos.

Insuficiencia renal o hepática:

Se debe tener especial cuidado al iniciar el tratamiento en pacientes con disfunción renal o hepática leve a moderada. Si bien la posología comúnmente recomendada puede ser tolerada por estos subgrupos, se debe tener precaución al aumentar la dosis a 20 mg al día. El efecto antihipertensivo puede incrementarse en pacientes con disfunción hepática y, en consecuencia, debe considerarse un ajuste de la dosis.

Lercanidipino está contraindicado en pacientes con disfunción hepática grave o en pacientes con disfunción renal grave (tasa de filtración glomerular < 30 ml/min), incluyendo pacientes que se estén sometiendo a diálisis (ver secciones 4.3 y 4.4).

Forma de administración

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento:

- El tratamiento debe ser administrado preferiblemente por la mañana, al menos 15 minutos antes del desayuno.
- Este medicamento no debe ser administrado con pomelo o zumo de pomelo (ver secciones 4.3 y 4.5).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a cualquier dihidropiridina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo.
- Insuficiencia cardíaca congestiva no tratada.
- Angina de pecho inestable o infarto de miocardio reciente (primer mes).
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min), incluyendo pacientes sometidos a diálisis
- Co-administración con:
 - inhibidores potentes del CYP3A4 (ver sección 4.5).
 - ciclosporina (ver sección 4.5).
- pomelo o zumo de pomelo (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Síndrome del seno enfermo

Lercanidipino se debe administrar con precaución en pacientes con patología del seno enfermo (si no tienen colocado un marcapasos).

Disfunción del ventrículo izquierdo

Si bien estudios hemodinámicos controlados revelaron la ausencia de alteraciones en la función ventricular, también se requiere tener cuidado en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo.

Enfermedad isquémica coronaria

Se ha sugerido que algunas dihidropiridinas de vida media corta pueden estar asociadas a un riesgo cardiovascular elevado en pacientes con enfermedad isquémica coronaria. Aunque lercanidipino tiene una acción prolongada, se precisa precaución con este tipo de pacientes. Algunas dihidropiridinas, raramente, pueden producir dolor precordial o angina de pecho. Muy raramente, pacientes con angina de pecho preexistente pueden experimentar aumento de la frecuencia, duración o gravedad de estos ataques. Se pueden observar casos aislados de infarto de miocardio (ver sección 4.8).

Insuficiencia renal y hepática

Se debe tener especial cuidado al iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Si bien la posología comúnmente recomendada de 10 mg al día puede ser tolerada por estos subgrupos, se debe tener precaución al aumentar la dosis a 20 mg al día. El efecto antihipertensivo puede incrementarse en pacientes con disfunción hepática y en consecuencia, debe considerarse un ajuste de la dosis.

Lercanidipino está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave o en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular < 30 ml/min) incluyendo pacientes sometidos a diálisis (ver secciones 4.2. y 4.3).

Diálisis peritoneal

Lercanidipino se ha asociado al desarrollo de efluente peritoneal turbio en pacientes sometidos a diálisis peritoneal. La turbidez se debe a un aumento en la concentración de triglicéridos en el efluente peritoneal. Aunque el mecanismo se desconoce, la turbidez tiende a resolverse poco tiempo después de la retirada de lercanidipino. Se trata de una asociación importante que se debe tener en cuenta, ya que el efluente peritoneal turbio se puede confundir con peritonitis infecciosa, lo que puede dar lugar a una hospitalización innecesaria y a la administración provisional de antibióticos.

Inductores del CYP3A4

Los inductores del CYP3A4, como los anticonvulsivantes (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina) y la rifampicina pueden reducir los niveles plasmáticos de lercanidipino y, por consiguiente, la eficacia de lercanidipino puede ser menor de la esperada (ver sección 4.5).

Alcohol

Se debe evitar el consumo de alcohol, dado que puede potenciar el efecto de los medicamentos antihipertensivos vasodilatadores (ver sección 4.5).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de lercanidipino en niños.

Excipientes

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Contraindicaciones de uso concomitante

Inhibidores de CYP3A4

Se sabe que lercanidipino se metaboliza mediante la enzima CYP3A4 y, por consiguiente, tanto los inhibidores como los inductores de CYP3A4 administrados simultáneamente con lercanidipino pueden interactuar con su metabolismo y eliminación. Un estudio de interacción con un inhibidor potente del CYP3A4, el ketoconazol, ha demostrado un incremento considerable en los niveles plasmáticos de lercanidipino (un incremento 15 veces superior en la AUC y 8 veces superior en la C_{máx} para el eutómero S-lercanidipino).

Debe evitarse la co-prescripción de lercanidipino con inhibidores del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, eritromicina, troleandomicina, claritromicina) (ver sección 4.3.)

Ciclosporina

Ciclosporina y lercanidipino no deben administrarse juntos (ver sección 4.3).

Se han observado niveles de plasma incrementados tanto para lercanidipino como para ciclosporina cuando se administran concomitantemente. Un estudio en jóvenes voluntarios sanos ha demostrado que, cuando la ciclosporina se administró 3 horas después de lercanidipino, los niveles plasmáticos de lercanidipino no variaban, mientras que la AUC de ciclosporina se incrementó en un 27%. Sin embargo, la co-administración de lercanidipino con ciclosporina ha causado un incremento 3 veces superior de los niveles en plasma de lercanidipino y un incremento de un 21% en el AUC de ciclosporina.

Pomelo o zumo de pomelo

Lercanidipino Teva-ratiopharm no debe tomarse con pomelo o zumo de pomelo (ver sección 4.3).

Como otras dihidropiridinas, lercanidipino es sensible a la inhibición del metabolismo por el pomelo o zumo de pomelo, con una consiguiente elevación en su disponibilidad sistémica y un aumento del efecto hipotensor.

Uso concomitante no recomendado

Inductores de CYP3A4

La administración concomitante de lercanidipino con inductores del CYP3A4 tales como anticonvulsivantes (por ejemplo, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) y rifampicina, se realizará con precaución, dado que el efecto antihipertensivo puede reducirse y la presión arterial debería vigilarse con mayor frecuencia que la habitual (ver sección 4.4).

Alcohol

Se debe evitar el consumo de alcohol, ya que puede potenciar el efecto de los medicamentos antihipertensivos vasodilatadores (ver sección 4.4).

Precauciones, incluido el ajuste de dosis

Sustratos del CYP3A4

Se deberá tener precaución al prescribir lercanidipino conjuntamente con otros sustratos del CYP3A4, tales como terfenadina, astemizol, medicamentos antiarrítmicos clase III como amiodarona, quinidina o sotalol.

Midazolam

Cuando se administró a una dosis de 20 mg concomitantemente con midazolam por vía oral a voluntarios de edad avanzada, la absorción de lercanidipino se incrementó (aproximadamente en un 40%) y la tasa de absorción descendió (la $t_{máx}$ se retrasó de 1,75 a tres horas). Las concentraciones de midazolam no variaron.

Metoprolol

Cuando se administró lercanidipino conjuntamente con metoprolol, un betabloqueante eliminado principalmente por vía hepática, la biodisponibilidad de metoprolol no se vio modificada mientras que la de lercanidipino se redujo en un 50%. Este efecto puede ser debido a la reducción en el flujo sanguíneo hepático causado por los betabloqueantes y, por lo tanto, puede ocurrir con otros medicamentos de esta clase. En consecuencia, lercanidipino puede administrarse de forma segura con medicamentos betabloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos, pero se requerirá un ajuste de la dosis.

Digoxina

La administración conjunta de 20 mg de lercanidipino en pacientes tratados crónicamente con β -metildigoxina no mostró evidencia de interacción farmacocinética. Sin embargo, se observó un incremento medio del 33% de la $C_{máx}$ de digoxina; mientras el AUC y el aclaramiento renal no se modificaron significativamente. Los pacientes en tratamiento concomitante con digoxina deben ser observados cuidadosamente para controlar los signos de toxicidad de este fármaco.

Uso concomitante con otros medicamentos

Fluoxetina

Un estudio de interacción con fluoxetina (inhibidor del CYP2D6 y del CYP3A4), llevado a cabo en voluntarios de 65 ± 7 años (media \pm d.e.), ha demostrado una modificación no clínicamente relevante en la farmacocinética de lercanidipino.

Cimetidina

La administración conjunta de 800 mg diarios de cimetidina no causa modificaciones significativas en los niveles plasmáticos de lercanidipino, sin embargo, a dosis más altas, se requiere precaución, ya que pueden incrementarse la biodisponibilidad y el efecto hipotensor de lercanidipino.

Simvastatina

Cuando se administra simultáneamente y repetidamente 20 mg de lercanidipino con 40 mg de simvastatina, el AUC de lercanidipino no se modificó significativamente, mientras que el AUC de simvastatina se incrementó un 56%, y para su metabolito activo, el β -hidroxiácido, en un 28%. Es improbable que tales cambios sean clínicamente relevantes. No se espera ninguna interacción cuando lercanidipino se administra por la mañana y simvastatina por la noche, tal y como está indicado para tales medicamentos.

Diuréticos e inhibidores ECA

Lercanidipino Teva-ratiopharm se ha administrado de manera segura con diuréticos y con inhibidores de la ECA.

Otros medicamentos que afectan a la presión arterial

Al igual que sucede con los medicamentos antihipertensivos, se puede observar un aumento de los efectos hipotensivos al administrar lercanidipino con otros medicamentos que afectan a la presión arterial, como los alfabloqueantes para el tratamiento de síntomas urinarios, antidepresivos tricíclicos, neurolépticos. Por el contrario, se puede observar una reducción del efecto hipotensor al utilizar de forma concomitante corticosteroides.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de lercanidipino en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no han demostrado efectos teratogénicos (ver sección 5.3), aunque estos se han observado con otros compuestos de dihidropiridina. No se recomienda tomar lercanidipino durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si lercanidipino/metabolitos se excreta en la leche materna. No se puede excluir un riesgo en recién nacidos/bebés. Lercanidipino no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos clínicos disponibles con lercanidipino. En algunos pacientes tratados con bloqueantes de los canales del calcio se han comunicado casos de cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides que pueden dificultar la fecundación. En aquellos casos donde la fecundación in-vitro ha fallado de forma repetida y donde no se ha encontrado otra explicación posible, debe considerarse la posibilidad de que la causa sea el tratamiento con bloqueantes de los canales del calcio.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de lercanidipino sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. No obstante se debe tener precaución ya que puede producir mareos, astenia, fatiga y raramente somnolencia.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de lercanidipino con dosis de 10-20 mg una vez al día se ha evaluado en ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo (1.200 pacientes que recibieron lercanidipino y 603 pacientes que

recibieron placebo) y en ensayos clínicos controlados y no controlados a largo plazo en un total de 3.676 pacientes hipertensos que recibieron lercanidipino.

Las reacciones adversas más frecuentes en los ensayos clínicos y en la experiencia después de la comercialización son: edema periférico, cefalea, rubefacción, taquicardia y palpitaciones.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla siguiente se detallan las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos y la experiencia después de la comercialización en todo el mundo, al menos las reacciones con posible relación causal, agrupadas según la clasificación de Órganos del Sistemas MedDRA y clasificadas por frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada frecuencia se agrupan las reacciones en orden decreciente de gravedad.

Clasificación de MedDRA por órganos y sistemas	Frecuente	Poco frecuente	Rara	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos	Somnolencia Síncope	
Trastornos cardiacos	Taquicardia, palpitaciones		Angina de pecho	
Trastornos vasculares	Rubor	Hipotensión		
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia Náuseas Dolor en la zona superior del abdomen	Vómitos Diarrea	Hipertrofia gingival ¹ Efluente peritoneal turbio ¹
Trastornos hepatobiliares				Transaminasa en suero elevada ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Prurito	Urticaria	Angioedema ¹
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia		
Trastornos renales y urinarios		Poliuria	Polaquiuria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico	Astenia Fatiga	Dolor torácico	

¹reacciones adversas a partir de notificaciones espontáneas durante la experiencia después de la comercialización en todo el mundo.

Descripción de reacciones adversas específicas

En los ensayos clínicos controlados con placebo, la incidencia del edema periférico fue del 0,9% con 10-20 mg de lercanidipino y del 0,83% con placebo. Esta frecuencia alcanzó el 2% en la población global del estudio, incluidos los ensayos clínicos a largo plazo.

Raramente, algunas dihidropiridinas pueden causar dolor precordial o angina de pecho. En casos muy raros, los pacientes con angina de pecho preexistente pueden sufrir un aumento de la frecuencia, la duración o la intensidad de estos ataques. Se pueden observar casos aislados de infarto de miocardio.

Lercanidipino no afecta de manera adversa a la glucemia ni a las concentraciones séricas de lípidos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobre dosis

En la experiencia posterior a la comercialización de lercanidipino, se notificaron algunos casos de sobre dosis con dosis comprendidas entre 30-40 y 800 mg de lercanidipino, incluidos informes de intentos de suicidio.

Síntomas

Al igual que con otras dihidropiridinas, una sobre dosis de lercanidipino puede provocar dilatación vascular periférica excesiva y taquicardia refleja.

En caso de hipotensión grave, bradicardia e inconsciencia, podría resultar de ayuda un apoyo cardiovascular mediante la administración de atropina intravenosa para la bradicardia.

Sin embargo, con dosis muy elevadas, la selectividad periférica podría perderse, provocando bradicardia y un efecto inotrópico negativo.

Las reacciones adversas más frecuentes asociadas a los casos de sobre dosis son hipotensión, mareo, cefalea y palpitaciones.

Tratamiento

Los casos de hipotensión clínicamente significativa requieren apoyo cardiovascular activo, como supervisión frecuente de la función respiratoria y cardíaca, elevación de las extremidades y atención al volumen de líquidos en circulación y volumen de orina. En vista del prolongado efecto farmacológico de lercanidipino, es imprescindible vigilar durante 24 horas, como mínimo, el estado cardiovascular del paciente. No se dispone de información acerca del valor de la diálisis. Debido a los elevados niveles de fijación de proteínas del fármaco, la diálisis podría no resultar efectiva. Es previsible que los pacientes que hayan sufrido sobre dosis de moderada a grave se deban mantener en observación en entornos de cuidados intensivos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico:

Bloqueadores selectivos de los canales de calcio principalmente con efectos vasculares – derivados de dihidropiridinas.

Código ATC: C08CA13

Mecanismo de acción

Lercanidipino es un antagonista del calcio del grupo de las dihidropiridinas, e inhibe la entrada del calcio a través de las membranas hacia el músculo cardíaco y liso. El mecanismo de su acción antihipertensiva se debe a un efecto relajante directo sobre la musculatura lisa vascular, reduciendo así la resistencia periférica total.

Efectos farmacodinámicos

A pesar de su corta vida media farmacocinética en plasma, lercanidipino está dotado de una actividad antihipertensora prolongada, debido a su elevado coeficiente de partición de la membrana, y está desprovisto de efectos inotrópicos negativos debido a su elevada selectividad vascular.

Dado que la vasodilatación inducida por lercanidipino tiene un inicio gradual, en raras ocasiones se ha observado hipotensión aguda con taquicardia refleja en los pacientes hipertensos.

Al igual que para otras 1,4-dihidropiridinas asimétricas, la actividad antihipertensora de lercanidipino, que es un racemato, se debe principalmente a su enantiómero (S).

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia clínica y seguridad a dosis únicas diarias de 10-20 mg, ha sido evaluada en ensayos clínicos doble ciego, placebo-control (con 1.200 pacientes recibiendo lercanidipino y 603 pacientes recibiendo placebo), y en ensayos clínicos a largo plazo con controles activos e incontrolados, sobre un total de 3.676 pacientes hipertensos.

Muchos ensayos clínicos han sido llevados a cabo sobre pacientes con hipertensión esencial de leve a moderada (incluyendo pacientes de edad avanzada y diabéticos) que recibieron lercanidipino solo o en combinación con IECAs, diuréticos o beta-bloqueantes.

Adicionalmente a los estudios clínicos realizados para confirmar las indicaciones terapéuticas, en otro estudio pequeño y no controlado, pero aleatorizado, de pacientes con hipertensión grave (presión sanguínea diastólica de $114,5 \pm 3,7$ mm Hg, media \pm d.e.) mostró que la presión sanguínea se normalizó en el 40% de los 25 pacientes que recibieron una dosis de 20 mg una vez al día, y en el 56% de los 25 pacientes que recibieron dosis de 10 mg de lercanidipino dos veces al día. En un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado, frente a placebo, en pacientes con hipertensión sistólica aislada, lercanidipino fue eficaz en la reducción de la tensión arterial sistólica, desde valores iniciales medios de $172,6 \pm 5,6$ mm Hg a $140,2 \pm 8,7$ mm Hg.

Población pediátrica

No se han llevado a cabo ensayos clínicos sobre población pediátrica.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Lercanidipino se absorbe completamente después de la administración de 10 a 20 mg por vía oral, y se observan concentraciones plasmáticas máximas, de $3,30 \text{ ng/ml} \pm 2,09$ d.e. y $7,66 \text{ g/ml} \pm 5,90$ d.e. respectivamente, después de aproximadamente 1,5 a 3 horas después de la administración de la dosis.

Los dos enantiómeros de lercanidipino muestran un perfil similar de concentración plasmática: el tiempo hasta la concentración plasmática máxima es el mismo, la concentración plasmática máxima y el AUC son, en promedio, 1,2 veces más altos con el enantiómero (S), y las semividas de eliminación de los dos enantiómeros son esencialmente las mismas. No se ha observado una interconversión *in vivo* de los enantiómeros.

Debido al elevado metabolismo de primer paso, la biodisponibilidad absoluta de lercanidipino administrado por vía oral a pacientes que han recibido alimentos es de aproximadamente el 10%, aunque se reduce a un tercio al administrarse a voluntarios sanos, en ayunas.

La biodisponibilidad de lercanidipino aumenta al cuádruple si se ingiere hasta dos horas después de una comida rica en grasas. En consecuencia, lercanidipino debe administrarse antes de las comidas.

Distribución

La distribución desde el plasma a los tejidos y órganos es rápida y amplia.

El grado de unión de lercanidipino a las proteínas séricas es superior al 98%. Ya que las concentraciones plasmáticas de proteínas están disminuidas en los pacientes con disfunción renal o hepática grave, la fracción libre del principio activo puede estar aumentada.

Biotransformación

Lercanidipino es metabolizado extensamente por el CYP3A4; no se encuentra ningún principio activo original en la orina o en las heces. Se convierte predominantemente en los metabolitos inactivos y aproximadamente el 50% de la dosis se excreta por la orina.

Los experimentos *in vitro* con microsomas de hígado humano han demostrado que lercanidipino muestra cierto grado de inhibición del CYP3A4 y del CYP2D6, a concentraciones 160 y 40 veces más altas, respectivamente, que las alcanzadas como máximo en el plasma después de la dosis de 20 mg.

Además, en los estudios de interacción en seres humanos, se ha observado que lercanidipino no modificó las concentraciones plasmáticas de midazolam, un sustrato característico del CYP3A4, ni del metoprolol,

un sustrato característico del CYP2D6. Por lo tanto, a dosis terapéuticas, no se espera la inhibición por parte de lercanidipino de la biotransformación de los principios activos metabolizados por el CYP3A4 y el CYP2D6.

Eliminación

La eliminación se produce principalmente por biotransformación.

Se calculó una semivida de eliminación terminal media de 8 a 10 horas, y la actividad terapéutica dura 24 horas a causa de su elevada fijación a la membrana lipídica. No se ha observado ninguna acumulación con la administración repetida.

Linealidad/no linealidad

La administración de lercanidipino por vía oral produce concentraciones plasmáticas de lercanidipino no directamente proporcionales a la posología (cinética no lineal). Después de la administración de 10, 20 ó 40 mg, las concentraciones plasmáticas máximas observadas estuvieron en la razón de 1:3:8, y las áreas debajo las curvas de concentración plasmática - tiempo, en la razón de 1:4:18, lo que sugiere una saturación progresiva del metabolismo de primer paso. De acuerdo con ello, la disponibilidad aumenta con el aumento de la posología.

Poblaciones especiales

En los pacientes de edad avanzada y en los pacientes con disfunción renal leve a moderada, o con disfunción hepática leve a moderada, se comprobó que el comportamiento farmacocinético de la lercanidipino fue similar al observado en la población general de pacientes; los pacientes con disfunción renal grave o los pacientes dependientes de la diálisis mostraron concentraciones más altas (aproximadamente un 70%) del principio activo. En los pacientes con disfunción hepática moderada a grave, es probable que la biodisponibilidad sistémica de lercanidipino esté aumentada, ya que, normalmente, el principio activo se metaboliza ampliamente en el hígado.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad en la reproducción.

Los estudios farmacológicos de seguridad en animales no han demostrado ningún efecto sobre el sistema nervioso autónomo, el sistema nervioso central o la función digestiva, a dosis antihipertensoras.

Los efectos relevantes que se han observado en estudios a largo plazo en ratas y perros estuvieron relacionados, directa o indirectamente, con los efectos conocidos de dosis altas de antagonistas del calcio, que reflejan predominantemente una actividad farmacodinámica exagerada.

Lercanidipino no fue genotóxico y no mostró indicios de peligro carcinógeno.

La fertilidad y el rendimiento reproductivo general en las ratas no resultaron afectados por el tratamiento con lercanidipino.

No hubo indicios de ningún efecto teratógeno en ratas ni conejos; sin embargo, en las ratas, lercanidipino en dosis altas indujo pérdidas antes y después de la implantación, y el retraso del desarrollo fetal.

El lercanidipino hidrocloruro, administrado a una dosis alta (12 mg/kg al día), durante el trabajo de parto, indujo distocia.

No se han investigado la distribución de la lercanidipino o de sus metabolitos en animales gestantes ni su excreción por la leche.

No se han evaluado por separado los metabolitos en estudios de toxicidad.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lercanidipino Teva-ratiopharm 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Núcleo:

Almidón de maíz
Carboximetilalmidón sodico tipo A
Sílice coloidal anhidra
Celulosa microcristalina
Poloxámero 188
Fumarato de estearoilo y sodio
Macrogol 6000

Recubrimiento:

Hipromelosa
Macrogol 6000
Óxido de hierro amarillo (E-172)
Dióxido de titanio (E- 171)

Lercanidipino Teva-ratiopharm 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Núcleo:

Celulosa microcristalina
Almidón de maíz
Carboximetilalmidón sodico tipo A
Sílice coloidal anhidra
Povidona K 30
Fumarato de estearoilo y sodio

Recubierta de película:

Hipromelosa
Macrogol 6000
Óxido de hierro rojo (E- 172)
Dióxido de titanio (E- 171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Lercanidipino Teva-ratiopharm 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Blisters de PVC/PVDC-aluminio, en envases de cartón

Tamaños de los envases: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 98, 100 comprimidos recubiertos con película.

Lercanidipino Teva-ratiopharm 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Blisters de PVC/PVDC-aluminio, en envases de cartón

Tamaños de los envases: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 98, 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.
C/ Anabel Segura 11,
Edificio Albatros B 1^a planta
28108 Alcobendas, Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lercanidipino Teva-ratiopharm 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG, N° Registro: 71.698
Lercanidipino Teva-ratiopharm 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG, N° Registro: 71.699

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 25 de mayo de 2010

Fecha de la última renovación: marzo 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2022