

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lercanidipino Aurovitas Spain 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Lercanidipino Aurovitas Spain 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de hidrocloreuro de lercanidipino, equivalente a 9,4 mg de lercanidipino.

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de hidrocloreuro de lercanidipino, equivalente a 18,8 mg de lercanidipino.

Excipientes con efecto conocido:

Lercanidipino Aurovitas Spain 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene 30 mg de lactosa monohidrato.

Lercanidipino Aurovitas Spain 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene 60 mg de lactosa monohidrato

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Lercanidipino Aurovitas Spain 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Comprimidos recubiertos con película, redondos y biconvexos, de color amarillo, de 6,5 mm de tamaño, con la marca “L” en una de las caras y ranurado en la otra.

Lercanidipino Aurovitas Spain 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Comprimidos recubiertos con película, redondos y biconvexos, de color rosa, de 8,5 mm de tamaño, con la marca “L” en una de las caras y ranurado en la otra.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada por vía oral es de 10 mg al día, por lo menos 15 minutos antes de las comidas; la dosis puede aumentarse a 20 mg dependiendo de la respuesta individual del paciente.

El ajuste de la dosis debe hacerse gradualmente, ya que pueden transcurrir aproximadamente 2 semanas hasta que se manifieste el efecto antihipertensivo máximo.

Algunos individuos no controlados de forma adecuada con la administración de un único antihipertensivo, pueden beneficiarse de la adición de lercanidipino al tratamiento con un bloqueante beta-adrenérgico (atenolol), un diurético (hidroclorotiazida) o un inhibidor de la conversión de angiotensina (captopril o enalapril).

Debido a que la curva dosis-respuesta es ascendente y con una meseta entre las dosis de 20-30 mg, es muy poco probable que la eficacia sea mayor con dosis elevadas; mientras que sí pueden aumentar las reacciones adversas.

Pacientes de edad avanzada

Aunque los datos farmacocinéticos y la experiencia clínica sugieren que no es necesario un ajuste de la dosis, se recomienda precaución cuando se inicia el tratamiento en personas de edad avanzada.

Población pediátrica

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

No se dispone de datos.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

Se debe tener especial cuidado al iniciar el tratamiento en pacientes con alteración de la función hepática o renal de leve a moderada. Aunque la pauta posológica recomendada habitualmente puede ser tolerada por estos subgrupos de población, se debe tener precaución al aumentar la dosis a 20 mg al día. Debe considerarse un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática, debido a que el efecto antihipertensivo puede aumentar.

Lercanidipino está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave o en pacientes con insuficiencia renal grave (GFR <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 zumo de pomelo (ver secciones 4.3 y 4.5).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo 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 (durante el mes anterior).
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave (filtración glomerular < 30 ml/min), incluidos pacientes sometidos a diálisis.
- Administración conjunta 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

Patología del seno cardíaco

Lercanidipino se debe administrar con precaución a pacientes con patología del seno cardíaco (sin marcapasos).

Disfunción del ventrículo izquierdo

Aunque los estudios hemodinámicos controlados revelaron la ausencia de alteraciones en la función ventricular, también se debe tener cuidado en los pacientes con disfunción ventricular izquierda.

Enfermedad isquémica coronaria

Se ha sugerido que algunas dihidropiridinas de vida media corta pueden asociarse con un aumento del riesgo cardiovascular elevado en pacientes con cardiopatía isquémica. Aunque el lercanidipino es una dihidropiridina con larga duración de acción también se debe tener precaución con este tipo de pacientes.

Algunas dihidropiridinas de forma rara, pueden producir dolor precordial o angina de pecho. Muy raramente, los pacientes con angina de pecho preexistente pueden experimentar un aumento de la frecuencia, duración o gravedad de estos ataques. Se pueden observar casos aislados de infarto de miocardio (ver sección 4.8).

Uso en pacientes con insuficiencia renal y hepática

Se debe tener especial cuidado al iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Si bien la posología comúnmente recomendada de 10 mg diarios puede ser tolerada, se debe tener precaución al aumentar la dosis a 20 mg al día. Debe considerarse un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática moderada, debido a que el efecto antihipertensivo puede aumentar.

Lercanidipino está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave (GFR <30 ml/min), incluidos pacientes sometidos a hemodiálisis (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.
3 de 10

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 ej. fenitoína, carbamazepina) y rifampicina pueden reducir las concentraciones plasmáticas de lercanidipino y por lo tanto, 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.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Contraindicaciones de uso concomitante

Inhibidores del CYP3A4

Como ya se sabe, lercanidipino se metaboliza mediante la enzima CYP3A4, por lo tanto, la administración conjunta de inhibidores e inductores del CYP3A4 con lercanidipino puede interactuar con el metabolismo y eliminación de éste último. Un estudio de interacción con un inhibidor potente del CYP3A4, ketoconazol, ha mostrado un aumento considerable de las concentraciones plasmáticas de lercanidipino (15 veces el AUC y 8 veces la C_{max} para el eutémero S-lercanidipino).

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

Ciclosporina

Tras la administración conjunta de lercanidipino y ciclosporina se ha observado un aumento de las concentraciones plasmáticas de ambos medicamentos. Un estudio en voluntarios jóvenes sanos ha mostrado que cuando se administraba ciclosporina 3 horas después que lercanidipino, las concentraciones plasmáticas de lercanidipino no cambiaban, mientras que el AUC de ciclosporina aumentaba en un 27%. Sin embargo, la administración conjunta de lercanidipino con ciclosporina produjo un aumento 3 veces superior de los niveles de lercanidipino en plasma y un incremento del 21% en el AUC de ciclosporina. No deben administrarse conjuntamente lercanidipino con ciclosporina (ver sección 4.3).

Pomelo o zumo de pomelo

Del mismo modo que con otras dihidropiridinas, lercanidipino es sensible a la inhibición del metabolismo por el zumo de pomelo, con el consiguiente aumento de la biodisponibilidad sistémica y aumento del efecto hipotensor. Lercanidipino no debe tomarse con pomelo o zumo de pomelo (ver sección 4.3).

Uso concomitante no recomendado

Inductores de CYP3A4

La administración concomitante de lercanidipino con inductores de CYP3A4 tales como anticonvulsivantes (p.ej. fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) y rifampicina, se realizará con precaución dado que el efecto antihipertensivo puede reducirse y la presión arterial debería ser controlada más frecuentemente de lo habitual (ver sección 4.4).

Alcohol

Se debe evitar el consumo de alcohol, dado 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 administraron conjuntamente una dosis de 20 mg de midazolam una vez al día en voluntarios ancianos, la absorción de lercanidipino aumentó (en un 40 % aproximadamente) y la velocidad de absorción disminuyó (t_{max} se retrasó de 1,75 a 3 horas). Las concentraciones de midazolam no se modificaron.

Metoprolol

Cuando se administró lercanidipino conjuntamente con metoprolol, un betabloqueante eliminado principalmente por vía hepática, la biodisponibilidad del 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 betabloqueantes y por lo tanto puede ocurrir con otros medicamentos de esta clase. En consecuencia, lercanidipino puede administrarse de forma segura con fármacos bloqueantes de receptores β -adrenérgicos, pero se requerirá un ajuste de la dosis.

Digoxina

La co-administración de 20 mg de lercanidipino en pacientes tratados crónicamente con β -metil-digoxina no mostró evidencia de interacción farmacocinética. Sin embargo, se observó un incremento medio del 33% en la C_{max} de digoxina, mientras que el AUC y el aclaramiento renal no fueron modificados de forma significativa. Los pacientes tratados con lercanidipino y digoxina de forma concomitante deben ser estrechamente monitorizados debido a los efectos tóxicos de la digoxina.

Uso concomitante con otros medicamentos

Fluoxetina

Un estudio de interacción con fluoxetina (un inhibidor del CYP2D6 y CYP3A4), realizado en voluntarios con edades entre 65 ± 7 años (media \pm d.e) no ha mostrado modificaciones clínicamente relevantes en la farmacocinética de lercanidipino.

Cimetidina

La administración conjunta de 800 mg al día de cimetidina con lercanidipino no produjo modificaciones significativas en las concentraciones plasmáticas de lercanidipino, pero a dosis mayores se recomienda precaución ya que la biodisponibilidad y el efecto hipotensor de lercanidipino pueden aumentar.

Simvastatina

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

Diuréticos e inhibidores ECA

Lercanidipino ha sido administrado de forma segura con diuréticos e inhibidores 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 existen 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. Lercanidipino no se recomienda durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil a menos que estén utilizando un método anticonceptivo.

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 dónde 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. Sin embargo, debe tenerse precaución debido a que puede producir mareo, astenia, fatiga y, de forma muy rara, 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 (1200 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 3676 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 posiblemente relacionadas causalmente, agrupadas siguiendo la convención MedDRA por órganos y sistemas y según las frecuencias:

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 $\leq 1/1.000$

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 órganos del sistema MedDRA		Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Dolor de cabeza
	Poco frecuentes	Mareos
	Raras	Somnolencia, síncope
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Taquicardia, palpitaciones
	Raras	Angina de pecho

Trastornos vasculares	Frecuentes	Rubor
	Poco frecuentes	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Dispepsia, náuseas, dolor abdominal
	Raras	Diarrea, vómitos
	No conocida	Hipertrofia gingival, Efluyente peritoneal turbio ¹
Trastornos hepatobiliares	No conocida	Transaminasa en suero elevada ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupción, prurito
	Raras	Urticaria
	No conocida	Angioedema ¹
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Poliuria
	Rara	Polaquiuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Edema periférico
	Poco frecuentes	Astenia, fatiga
	Raras	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.

Lercanidipino no parece influir de forma adversa en los niveles de azúcar en sangre o niveles de lípidos séricos.

Lercanidipino no parece influir de forma adversa en los niveles de azúcar en sangre o niveles de lípidos séricos.

Rara vez, algunas dihidropiridinas pueden dar lugar a dolor precordial o angina de pecho. Muy raramente, pacientes con angina de pecho pre-existente pueden experimentar incremento de la frecuencia, duración o gravedad de estos ataques. Se pueden observar casos aislados de infarto de miocardio.

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. Sobredosis

Después de la comercialización, se han notificado tres casos de sobredosificación (150 mg, 280 mg y 800 mg de lercanidipino, respectivamente, ingeridos en un intento de suicidio).

Síntomas

Al igual que con otras dihidropiridinas, una sobredosis de lercanidipino puede provocar una dilatación vascular periférica excesiva y taquicardia refleja. 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 sobredosis 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 cardiaca, elevación de las extremidades y atención al volumen de líquidos en circulación y volumen de orina.

Debido al efecto farmacológico prolongado de lercanidipino, es esencial que el estado cardiovascular del paciente sea monitorizado durante al menos 24 horas. 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 sobredosis de moderada a grave se deban mantener en observación en entornos de cuidados intensivos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Bloqueantes selectivos de los canales del calcio con efectos principalmente vasculares - Derivados de dihidropiridinas.

Código ATC: C08CA13

Mecanismo de acción

Lercanidipino es un antagonista del calcio del grupo de las dihidropiridinas que inhibe el flujo de entrada de calcio a través de la membrana en el músculo cardíaco y liso. El mecanismo de su efecto antihipertensivo se debe a un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, reduciendo así la resistencia periférica total.

Efectos farmacodinámicos

A pesar de su corta vida media, lercanidipino está dotado de una actividad antihipertensiva prolongada ya que su coeficiente de partición de membrana es elevado, y carece de efectos inotrópicos negativos por su elevada selectividad vascular.

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

Como otras 1-4 dihidropiridinas asimétricas, la actividad antihipertensiva de lercanidipino se debe principalmente a su enantiómero-(S).

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad clínica a dosis únicas diarias de 10-20 mg, ha sido evaluada en ensayos clínicos doble ciego, placebo-control (con 1200 pacientes recibiendo lercanidipino y 603 pacientes recibiendo placebo) y en ensayos clínicos a largo plazo con controles activos y no controlados, sobre un total de 3676 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.

Además de los estudios clínicos realizados para confirmar las indicaciones terapéuticas, un estudio pequeño posterior no controlado, aleatorizado, llevado a cabo en pacientes con hipertensión grave (media \pm DE presión sanguínea diastólica de $114,5 \pm 3,7$ mm Hg) mostró que la presión sanguínea se situó en valores normales en el 40% de los 25 pacientes que tomaron 20 mg de lercanidipino una vez al día y en el 56% de los 25 pacientes que tomaron 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 haciendo disminuir la presión sistólica sanguínea a partir de los valores medios iniciales de $172,6 \pm 5,6$ mm Hg a $140, 2 \pm$ mm Hg.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Lercanidipino se absorbe completamente después de la administración oral de 10-20 mg y las concentraciones plasmáticas máximas, $3,30$ ng/ml \pm $2,09$ d.e. y $7,66$ ng/ml \pm $5,90$ d.e. respectivamente, se producen aproximadamente 1,5-3 horas después de la administración de la dosis.

Los dos enantiómeros de lercanidipino muestran un perfil de concentraciones plasmáticas similar: el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima es el mismo, la concentración plasmática y el AUC son, como promedio, 1,2 veces superior para el enantiómero S y la vida media de eliminación de ambos enantiómeros es prácticamente igual. No se ha observado una interconversión “*in vivo*” de los enantiómeros.

Debido al elevado efecto de primer paso hepático, la biodisponibilidad absoluta de lercanidipino por vía oral en pacientes que hayan comido es alrededor del 10%, aunque se reduce a un 1/3 cuando se administró en ayunas a voluntarios sanos.

La biodisponibilidad oral de lercanidipino se ve aumentada 4 veces cuando es ingerido hasta 2 horas después de una comida rica en grasas. Según esto, lercanidipino debe tomarse antes de las comidas.

Distribución

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

El grado de unión a proteínas plasmáticas de lercanidipino excede el 98%. La fracción libre del medicamento puede aumentar en pacientes con insuficiencia hepática y renal, debido a que estos pacientes tienen reducidas las concentraciones de proteínas plasmáticas.

Biotransformación

Lercanidipino es ampliamente metabolizado por el CYP3A4; no encontrándose el medicamento en orina y heces. Se convierte fundamentalmente en metabolitos inactivos y aproximadamente el 50% de la dosis se excreta en orina.

Experimentos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos han mostrado que lercanidipino presenta cierto grado de inhibición de los isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6, a concentraciones 160 y 40 veces, respectivamente más altas que las alcanzadas con los niveles plasmáticos máximos tras la administración de la dosis de 20 mg.

Además, estudios de interacción en humanos han mostrado que lercanidipino no modificó las concentraciones plasmáticas de midazolam, un sustrato típico del CYP3A4 o de metoprolol, un sustrato típico del CYP2D6. Por consiguiente, no es previsible que se produzca inhibición del metabolismo de los medicamentos metabolizados por el CYP3A4 y CYP2D6 a las dosis terapéuticas de lercanidipino.

Eliminación

La eliminación se produce fundamentalmente por biotransformación.

La semivida terminal media de eliminación fue de 8-10 horas y la actividad terapéutica duró 24 horas debido a su elevada afinidad por la membrana lipídica. No se observó acumulación tras la administración de dosis repetidas.

Linealidad/no-linealidad

La administración oral de lercanidipino conduce a concentraciones plasmáticas de lercanidipino que no son directamente proporcionales a la dosis (cinética no lineal). Después de 10, 20 o 40 mg, las concentraciones plasmáticas máximas observadas estuvieron en la proporción 1:3:8 y las áreas bajo las curvas de concentración plasmática-tiempo estuvieron en la proporción 1:4:18, lo que sugiere una saturación progresiva del metabolismo de primer paso. Según esto la disponibilidad aumenta con el incremento de la dosis.

Información adicional sobre poblaciones especiales

En pacientes ancianos y en pacientes con insuficiencia hepática leve o renal de leve a moderada, el comportamiento farmacocinético fue similar al observado en el resto de los pacientes; los pacientes con insuficiencia renal grave o pacientes dializados mostraron concentraciones más elevadas del medicamento (aproximadamente 70%). En los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, la biodisponibilidad sistémica de lercanidipino es probable que aumente ya que el medicamento se metaboliza normalmente en el hígado en gran medida.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos 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 sobre seguridad en animales a dosis antihipertensivas no han demostrado efectos en el sistema nervioso autónomo, sistema nervioso central o en la función gastrointestinal.

Los efectos relevantes que se han observado en estudios a largo plazo realizados en ratas y perros, estaban relacionados directa o indirectamente con los efectos conocidos a dosis elevadas de los antagonistas del calcio, reflejando fundamentalmente una actividad farmacodinámica exagerada.

Lercanidipino no fue genotóxico ni demostró evidencia alguna de daño carcinogénico.

El tratamiento con lercanidipino no afectó ni a la fertilidad ni al funcionamiento del aparato reproductor en las ratas.

No hubo evidencia de efecto teratogénico en ratas y conejos; sin embargo, en ratas, dosis altas de lercanidipino indujeron pérdidas de pre y post-implantación y retraso en el desarrollo fetal.

El lercanidipino hidrocloreuro indujo distocia cuando se administró a altas dosis durante el parto (12 mg/kg/día)..

No se ha investigado la distribución del lercanidipino hidrocloreuro y/o sus metabolitos en animales gestantes ni su excreción a la leche materna.

Los metabolitos no han sido evaluados de forma separada en los estudios de toxicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Estearato de magnesio

Povidona

Almidón glicolato sódico Tipo A

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Recubrimiento del comprimido:

Lercanidipino Aurovitas Spain 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Macrogol

Alcohol polivinílico, parcialmente hidrolizado

Talco

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Lercanidipino Aurovitas Spain 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Macrogol

Alcohol polivinílico, parcialmente hidrolizado

Talco

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Blíster de Al/PVC: No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Blíster de Al/PVC/PVDC: No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Frascos de HDPE: Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de Aluminio/PVC con apertura mediante presión.

Lercanidipino Aurovitas Spain 10 mg comprimidos recubiertos con película: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 y 100 comprimidos.

Lercanidipino Aurovitas Spain 20 mg comprimidos recubiertos con película: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 y 100 comprimidos.

Blíster de Aluminio/PVC/PVDC con apertura mediante presión.

Lercanidipino Aurovitas Spain 10 mg comprimidos recubiertos con película: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 y 100 comprimidos.

Lercanidipino Aurovitas Spain 20 mg comprimidos recubiertos con película: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 y 100 comprimidos.

Frasco de HDPE con tapa sellada de PP.

Lercanidipino Aurovitas Spain 10 mg comprimidos recubiertos con película: 100, 250 comprimidos.

Lercanidipino Aurovitas Spain 20 mg comprimidos recubiertos con película: 100, 250 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lercanidipino Aurovitas Spain 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 71.140

Lercanidipino Aurovitas Spain 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 71.141

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

Fecha de la primera autorización: Octubre 2009

Fecha de la renovación de la autorización: Octubre 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/ 2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)