

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lercanidipino Sandoz 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Lercanidipino Sandoz 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Lercanidipino Sandoz 10 mg:
Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de lercanidipino hidrocloreto, equivalente a 9,4 mg de lercanidipino.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 28,5 mg de lactosa (como monohidrato).

Lercanidipino Sandoz 20 mg:

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

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 57 mg de lactosa (como monohidrato).

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

Excipiente(s) con efecto conocido

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Lercanidipino Sandoz 10 mg: comprimidos recubiertos con película de color amarillo, redondos, biconvexos de 6,5 mm, ranurados por una cara y marcados con “L” en la otra.

Lercanidipino Sandoz 20 mg: comprimidos recubiertos con película de color rosa, redondos, biconvexos de 8,5 mm, ranurados por una cara y marcados con “L” 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 está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial de 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, tomada por lo menos 15 minutos antes de las comidas; la dosis se puede incrementar a 20 mg dependiendo de la respuesta individual del 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 controlados adecuadamente con un solo agente antihipertensivo pueden beneficiarse de la adición de lercanidipino al tratamiento con un medicamento bloqueante de los receptores beta-adrenérgicos (atenolol), un diurético (hidroclorotiazida) o un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina (captopril o enalapril).

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

Edad avanzada

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

Población pediátrica

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

No se dispone de datos.

Insuficiencia hepática o renal

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

El uso de lercanidipino está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave o en pacientes con insuficiencia renal grave (GFR < 30 ml/min) incluyendo pacientes en tratamiento con diálisis (ver secciones 4.3 y 4.4).

Forma de administración

Vía oral

Precauciones que se deben tomar 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 se debe administrar 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.
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).
- Mujeres en edad fértil a menos que se emplee un método anticonceptivo eficaz.

- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo.
- Insuficiencia cardíaca congestiva no tratada.
- Angina de pecho inestable.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave (GFR < 30 ml/min), incluyendo pacientes en tratamiento con diálisis.
- Durante el primer mes tras un infarto de miocardio.
- Co-administración con:
 - inhibidores potentes de 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 cardíaco

Se debe tener especial cuidado al usar lercanidipino en 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 requiere tener cuidado en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo.

Enfermedad cardíaca isquémica

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 es una dihidropiridina con acción de larga duración, también se debe tener precaución con este tipo de pacientes.

Algunas dihidropiridinas pueden, raramente, 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).

Uso en disfunción renal o hepática

Se debe tener especial cuidado al iniciar el tratamiento en pacientes con disfunción renal o hepática leve o moderada. Aunque la posología normal 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 insuficiencia hepática y, en consecuencia, se debe considerar un ajuste de la dosis.

El uso de lercanidipino está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave o en pacientes con insuficiencia renal grave (GFR < 30 ml/min) incluyendo pacientes en tratamiento con 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 de CYP3A4

Los inductores de CYP3A4 tales como los anticonvulsivantes (ej: fenitoína, carbamazepina) y rifampicina pueden reducir los niveles de lercanidipino en plasma 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 y adolescentes menores de 18 años.

Lercanidipino Sandoz contiene lactosa y sodio

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.

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 de CYP3A4

Como ya se conoce, lercanidipino se metaboliza mediante el enzima CYP3A4 y, por consiguiente, tanto los inhibidores de CYP3A4 administrados junto a lercanidipino interaccionan en su metabolismo y eliminación.

Se debe evitar la administración concomitante de lercanidipino con inhibidores de CYP3A4 (p.ej. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, eritromicina, troleandomicina) (ver sección 4.3).

Un estudio de interacción con un inhibidor potente de CYP3A4, 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_{max} para el eutémero S-lercanidipino).

Ciclosporina

Ciclosporina y lercanidipino no se deben administrar concomitantemente (ver sección 4.3).

Se ha observado un incremento de los niveles plasmáticos tanto para lercanidipino como para ciclosporina cuando se administran concomitantemente. Un estudio en jóvenes voluntarios sanos ha demostrado que, cuando 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 administración concomitante de lercanidipino con ciclosporina causó un incremento 3 veces superior de los niveles en plasma de lercanidipino y un aumento del 21% de la AUC de ciclosporina.

Pomelo y zumo de pomelo

Lercanidipino no se debe tomar con pomelo o zumo de pomelo (ver sección 4.3).

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

Precauciones incluyendo ajuste de las dosis

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 (en un 40%) y la tasa de absorción descendió (t_{\max} se retrasó entre 1,75 y 3 horas). Las concentraciones de midazolam no variaron.

Sustratos del CYP3A4

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

Digoxina

La administración simultánea 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 en la C_{\max} de un 33% de digoxina, mientras que la AUC y el aclaramiento renal no se modificaron sustancialmente. Debe hacerse un seguimiento riguroso de los pacientes en tratamiento concomitante con digoxina para controlar los signos de toxicidad por digoxina.

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 se puede administrar de forma segura con medicamentos bloqueantes de receptores beta-adrenérgicos, pero se requerirá un ajuste de la dosis.

No recomendados para uso concomitante

Inductores del CYP3A4

La administración concomitante de lercanidipino con inductores de CYP3A4 tales como anticonvulsivantes (p.ej. fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) y rifampicina, se realizará con precaución ya que el efecto antihipertensivo se puede reducir y la presión sanguínea se debe controlar con más frecuencia de lo habitual (ver sección 4.4).

Alcohol

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

Uso concomitante con otros medicamentos

Fluoxetina

Un estudio de interacción con fluoxetina (inhibidor del CYP2D6 y CYP3A4) llevado a cabo en voluntarios sanos dentro del rango 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 de los niveles plasmáticos de lercanidipino, si bien se requiere precaución a dosis más elevadas, 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, 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.

Warfarina

La administración concomitante de 20 mg de lercanidipino a voluntarios sanos en ayuno no altera la farmacocinética de warfarina.

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.

Población pediátrica

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

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 excretan en la leche materna. No se puede excluir un riesgo en recién nacidos/bebes. Lercanidipino está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

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, se debe considerar 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 insignificante. Sin embargo, se debe tener precaución porque 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 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 $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y 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.

Sistema de Clasificación de Órganos MeDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos	Somnolenci, síncope	
Trastornos cardiacos	Taquicardia, palpitaciones		Angina de pecho	
Trastornos vasculares	Enrojecimiento	Hipotensión		
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia, náuseas, dolor abdominal	Diarrea, vómitos	Hipertrofia gingival ¹ Efluyente peritoneal turbio ¹
Trastornos hepatobiliares				Incremento de transaminasas séricas 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	Poliaquiuria	

Sistema de Clasificación de Órganos MeDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico	Astenia, fatiga	Dolor de pecho	

reacciones 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.

Algunas dihidropiridinas pueden raramente conducir a un dolor precordial o angina de pecho. Muy raramente los pacientes con angina de pecho pre existente pueden experimentar un aumento de la frecuencia, duración o gravedad de estos ataques.

Se pueden observar casos aislados de infarto de miocardio.

Notificación 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 algunos casos de sobredosis (desde 30-40 hasta 800 mg de lercanidipino, incluyendo informes de intento de suicidio).

Síntomas

Al igual que con otras dihidropiridinas se puede esperar que una sobredosis de lercanidipino produzca vasodilatación periférica excesiva con una marcada hipotensión y taquicardia refleja. Aun así, a dosis muy altas, la selectividad periférica desaparece, causando bradicardia así como efecto inotrópico negativo. Las reacciones adversas más frecuentes asociadas a sobredosis son hipotensión, mareo, dolor de cabeza 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 efecto farmacológico prolongado de lercanidipino, es esencial que el estado cardiovascular del paciente se supervise 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Bloqueante selectivo 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 del calcio a través de la membrana al músculo liso y cardíaco. El mecanismo de su acción antihipertensiva 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 farmacocinética en plasma, lercanidipino está dotado de una actividad antihipertensiva prolongada debido a su alto coeficiente de reparto en la membrana, y carece de efectos inotrópicos negativos debido a su elevada selectividad vascular.

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

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

Eficacia clínica y seguridad

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 1.200 pacientes que recibieron lercanidipino y 603 pacientes que recibieron placebo), y en ensayos clínicos a largo plazo con controles activos e incontrolados, 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.

Adicionalmente a los estudios clínicos llevados a cabo para confirmar las indicaciones terapéuticas, un estudio pequeño posterior no controlado pero aleatorio de pacientes con hipertensión grave (presión sanguínea diastólica de $114,5 \pm 3,7$ mmHg, media \pm DE) mostró que la presión sanguínea se normalizó en el 40% de los 25 pacientes con una única dosis diaria de 20 mg y en el 56% de los 25 pacientes con una dosis de lercanidipino de 10 mg dos veces al día. En un estudio doble-cego, aleatorio, controlado frente a placebo en pacientes con hipertensión sistólica aislada, lercanidipino fue eficaz haciendo disminuir la presión sanguínea sistólica de valores medios iniciales de $172,6 \pm 5,6$ mmHg a $140,2 \pm 8,7$ mmHg.

No se han realizado ensayos clínicos en 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, $3,30 \text{ ng/ml} \pm 2,09 \text{ d.e.}$ y $7,66 \text{ ng/ml} \pm 5,90 \text{ d.e.}$ 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 el pico de concentración plasmática es el mismo, el pico de concentración plasmática y AUC son, como promedio, 1,2 veces más altas para el enantiómero (S) y las semividas de eliminación de los dos enantiómeros son esencialmente las mismas. No se observó interconversión de enantiómeros "in vivo".

Debido al alto metabolismo de primer paso, la biodisponibilidad absoluta de lercanidipino administrado por vía oral a pacientes que hayan comido es de alrededor de un 10%, aunque se reduce a 1/3 cuando se administra a pacientes en condiciones de ayuno.

La disponibilidad oral de lercanidipino aumenta cuatro veces cuando lercanidipino se ingiere hasta dos horas después de una comida rica en grasas. Por lo tanto 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 de lercanidipino a proteínas plasmáticas excede el 98 %. Debido a que las concentraciones de proteínas plasmáticas están reducidas en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave, la fracción libre de la sustancia activa puede incrementar.

Metabolismo o Biotransformación

Lercanidipino se metaboliza extensamente mediante CYP3A4; no encontrándose traza alguna de la sustancia activa en orina o en heces. Se transforma predominantemente en metabolitos inactivos y alrededor de un 50% de la dosis se excreta por orina.

Estudios "in vitro" con microsomas hepáticos humanos han demostrado que lercanidipino presenta cierto grado de inhibición de los enzimas 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 modifica los niveles plasmáticos de midazolam, sustrato típico del CYP3A4 o de metoprolol, sustrato típico de CYP2D6. Por lo tanto no es previsible que se produzca inhibición de la biotransformación de los medicamentos metabolizados por medio de CYP3A4 y CYP2D6 a la dosis terapéutica de lercanidipino.

Eliminación

La eliminación se produce esencialmente por biotransformación.

Se ha determinado que la semivida terminal es de 8 a 10 horas y la actividad terapéutica se prolonga 24 horas debido a su elevada afinidad por la membrana lipídica. No se ha observado acumulación alguna después de administraciones 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 ó 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 de edad avanzada y en pacientes con una disfunción renal leve o moderada o deterioro hepático leve o moderado, el comportamiento farmacocinético de lercanidipino fue similar al observado en el resto de los pacientes; los pacientes con insuficiencia renal grave o dependientes de diálisis mostraron niveles más altos (alrededor del 70%) de la sustancia activa.. En pacientes con deterioro hepático moderado 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 preclínicos no mostraron 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 mostraron efectos sobre el sistema nervioso autónomo, el sistema nervioso central ni sobre la función gastrointestinal a dosis antihipertensivas.

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

Lercanidipino no fue genotóxico y no mostró evidencia de potencial carcinogénico.

La fertilidad y el funcionamiento reproductivo general en ratas no se vieron afectados por el tratamiento con lercanidipino.

No hubo evidencia de efectos teratogénicos en ratas y conejos; sin embargo en las ratas las dosis más elevadas de lercanidipino indujeron pérdidas de pre- y post- implantación y un retraso en el desarrollo fetal.

El lercanidipino hidrocloreuro administrado a dosis elevadas (12 mg/kg/día) durante el parto produjo distocia.

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Estearato de magnesio

Povidona

Carboximetilalmidón sódico (tipo A)

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Recubrimiento:

Macrogol

Alcohol polivinílico, parcialmente hidrolizado

Talco

Dióxido de titanio (E 171)

Óxido de hierro amarillo (E 172)

Óxido de hierro rojo (E 172) (sólo 20 mg)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película se acondicionan en blíster aluminio/PVC o aluminio/PVDC con lámina rasgable e insertados en un envase de cartón.

Tamaños de envase:

Lercanidipino Sandoz 10 mg

7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 98 y 100 comprimidos.

Lercanidipino Sandoz 20 mg

7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 98 y 100 comprimidos.

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

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lercanidipino Sandoz 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 71.191
Lercanidipino Sandoz 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 71.192

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

Enero de 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 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/>.