

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Leridip 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de lercanidipină 10 mg echivalent la lercanidipină 9,4 mg.

Excipient cu efect cunoscut: un comprimat filmat conține lactoză monohidrat 30 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate, circulare, biconvexe, de culoare galbenă, cu șanț median pe una dintre fețe.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Leridip este indicat la adulți pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale, forme ușoare și moderate.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 10 mg administrată oral o dată pe zi, cu cel puțin 15 minute înainte de masă; doza poate fi crescută la 20 mg, în funcție de răspunsul pacientului.

Stabilirea dozei trebuie făcută cu prudență, prin creștere treptată, deoarece pot fi necesare 2 săptămâni până la instalarea efectului antihipertensiv maxim.

La unii pacienți, la care tensiunea arterială nu este controlată adecvat prin administrarea unui singur medicament antihipertensiv, se poate asocia Leridip la un tratament anterior cu: un blocant beta-adrenergic (atenolol), un diuretic (hidroclorotiazidă) sau un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (captopril sau enalapril).

Deoarece curba doză-răspuns este ascendentă cu un platou la doze între 20-30 mg, este improbabil ca eficacitatea să crească la doze mai mari, în timp ce reacțiile adverse pot fi intensificate.

Vârstnici:

Cu toate că datele de farmacocinetică și experiența clinică sugerează că nu este necesară ajustarea dozei zilnice, se recomandă atenție deosebită la inițierea tratamentului la vârstnici.

Copii și adolescenți:

Siguranța și eficacitatea Leridip la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică:

Trebuie acordată o atenție deosebită în perioada de inițiere a tratamentului la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică ușoară sau moderată. Deși schema zilnică de tratament recomandată conține doze care pot fi tolerate de către aceste subgrupe de pacienți, o creștere a dozei zilnice la 20 mg lercanidipină trebuie realizată cu atenție.

Efectul antihipertensiv poate fi crescut la pacienții cu insuficiență hepatică și în consecință trebuie luată în calcul ajustarea dozelor.

Leridip este contraindicat la pacienți cu insuficiență hepatică severă sau la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), inclusiv la pacienții care efectuează ședințe de dializă (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Mod de administrare

Administrare orală

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului:

-Tratamentul este de preferat să fie administrat dimineața cu cel puțin 15 minute înainte de micul dejun.

-Acest medicament nu trebuie administrat împreună cu suc de grapefrut (vezi pct. 4.3 și 4.5).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
-
- Pacienți cu obstacol în ejecția sângelui din ventriculul stâng.
- Insuficiență cardiacă congestivă netratată.
- Angină pectorală instabilă sau în decurs de o lună de la un infarct miocardic.
- Insuficiență hepatică severă.
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), inclusiv la pacienții care efectuează ședințe de dializă.
- Administrarea concomitentă cu:
 - inhibitori puternici ai CYP3A4 (vezi pct. 4.5),
 - ciclosporine (vezi pct. 4.5),
 - grapefrut sau suc de grapefrut (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sindrom de nod sinusal

Lercanidipina trebuie administrată cu atenție la pacienți cu sindrom de nod sinusal (dacă pacientul nu are un pacemaker).

Insuficiență ventriculară stângă

Deși studiile controlate privind hemodinamica nu au relevat perturbări ale funcției ventriculare, este necesară prudență la pacienți cu insuficiență ventriculară stângă.

Ischemie miocardică

S-a sugerat că administrarea unor dihidropiridine cu acțiune de scurtă durată poate fi asociată cu risc cardiovascular crescut la pacienți cu ischemie miocardică. Deși lercanidipina este o substanță cu acțiune de lungă durată, se recomandă prudență la astfel de pacienți.

La administrarea unor dihidropiridine au fost raportate rar dureri precordiale sau angină pectorală. La pacienții diagnosticați cu angină pectorală au fost raportate foarte rar creșterea frecvenței, duratei sau severității atacurilor anginoase. Au fost observate cazuri izolate de infarct miocardic (vezi pct. 4.8).

Insuficiență renală sau hepatică

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată, trebuie acordată o atenție deosebită în perioada de inițiere a tratamentului. Deși doza uzuală recomandată de 10 mg pe zi poate fi tolerată, o creștere a dozei zilnice la 20 mg lercanidipină ar trebui realizată cu atenție.

Efectul antihipertensiv poate fi crescut la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și în consecință trebuie luată în calcul ajustarea dozelor.

Lercanidipina este contraindicată la pacienți cu insuficiență hepatică severă sau la pacienți cu insuficiență renală (viteza de filtrare glomerulară < 30 ml/min), inclusiv la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă (vezi pct. 4.2 și pct. 4.3).

Dializă peritoneală

Lercanidipina a fost asociată cu apariția efluentului peritoneal tulbure la pacienții cu dializă peritoneală. Opacitatea se datorează creșterii concentrației de trigliceride în efluentul peritoneal. Cu toate că mecanismul este necunoscut, opacitatea tinde să dispară după retragerea lercanidipinei. Aceasta este o asociere importantă care trebuie recunoscută deoarece efluentul peritoneal tulbure poate fi confundat cu peritonita infecțioasă având ca și consecință spitalizarea inutilă și administrarea empirică a antibioticelor.

Inductori ai enzimei CYP3A4

Inductori ai enzimei CYP3A4 cum sunt anticonvulsivantele (de exemplu fenitoină, carbamazepină) și rifampicina pot reduce concentrațiile plasmatice de lercanidipină, și de aceea eficacitatea antihipertensivă a lercanidipinei poate fi redusă (vezi pct. 4.5).

Alcool etilic

Consumul de alcool etilic în cursul tratamentului trebuie evitat deoarece poate potența efectul vasodilatator indus de către medicamentele antihipertensive (vezi pct. 4.5).

Lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea lercanidipină la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă cu următoarele medicamente este contraindicată

Inhibitori ai enzimei CYP3A4

Lercanidipina este metabolizată de enzima CYP3A4 și de aceea inhibitorii CYP3A4 administrați concomitent pot interacționa cu metabolizarea și eliminarea lercanidipinei.

Un studiu asupra interacțiunii cu un inhibitor puternic de CYP3A4, ketoconazol, a arătat o creștere considerabilă a concentrației plasmatice de lercanidipină (o creștere de 15 ori a ASC și de 8 ori a C_{max} pentru enantiomerul S-lercanidipină).

Trebuie evitată prescrierea de lercanidipină împreună cu inhibitori de CYP3A4 (de exemplu ketoconazol, itraconazol, ritonavir, eritromicină, troleandomicină, claritromicină) (vezi pct. 4.3).

Ciclosporină

Creșterea concentrațiilor plasmatice de lercanidipină și ciclosporină a fost observată în cazul administrării lor concomitente. Un studiu pe voluntari sănătoși tineri a arătat că dacă ciclosporina este administrată la 3 ore după lercanidipină, concentrația plasmatică de lercanidipină nu s-a modificat, dar ASC la ciclosporină a crescut cu 27%. Cu toate acestea, administrarea concomitentă de lercanidipină cu ciclosporina a dus la creșterea de 3 ori a nivelului plasmatic de lercanidipină și o creștere cu 21% a ASC a ciclosporinei.

Lercanidipina și ciclosporina nu trebuie administrate împreună (vezi 4.3).

Grapefrut sau suc de grapefrut

Ca și alte dihidropiridine, lercanidipina este sensibilă la acțiunea grapefrutului sau a sucului de grapefrut de inhibare a metabolizării, cu o creștere consecutivă a biodisponibilității lor sistemice și o creștere a efectului hipotensiv.

Lercanidipina nu trebuie administrată împreună cu grapefrut sau suc de grapefrut (vezi 4.3).

Administrarea concomitentă cu următoarele medicamente nu este recomandată

Inductori ai CYP3A4

Administrarea concomitentă de lercanidipină și inductori ai CYP3A4 cum sunt anticonvulsivele (de exemplu fenitoină, fenobarbital, carbamazepină) și rifampicină trebuie făcută cu prudență, deoarece efectul antihipertensiv poate fi redus; se recomandă măsurarea mai frecventă a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4).

Alcool etilic

Consumul de alcool etilic trebuie evitat în timpul tratamentului, deoarece poate potența efectul vasodilatator al medicamentelor antihipertensive (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă cu următoarele medicamente necesită precauție și ajustarea dozelor

Substraturi ale citocromului CYP3A4

Se recomandă prudență în cazul administrării concomitente de lercanidipină cu alte medicamente metabolizate de enzimele citocromului CYP3A4, cum sunt terfenadină, astemizol, antiaritmice de clasa III, de exemplu amiodaronă, chinidină, sotalol.

Midazolam

În cazul administrării orale concomitente de lercanidipină în doză de 20 mg cu midazolam la voluntari vârstnici, absorbția lercanidipinei a crescut (cu aproximativ 40%) și viteza de absorbție a scăzut (t_{max} S-a modificat de la 1,75 ore la 3 ore). Concentrațiile plasmatice de midazolam nu au fost modificate.

Metoprolol

Atunci când lercanidipina a fost administrată concomitent cu metoprolol, un blocant beta-adrenergic care se elimină predominant hepatic, biodisponibilitatea metoprololului nu a fost modificată, în timp ce a lercanidipinei a fost redusă cu 50%. Acest efect se poate datora reducerii fluxului sanguin hepatic de către blocantul beta-adrenergic și poate să apară și în prezența altor medicamente din aceeași clasă. În consecință, lercanidipina se poate administra în condiții de siguranță împreună cu blocante beta-adrenergice, dar pot fi necesare ajustări ale dozei.

Digoxină

Administrarea concomitentă de 20 mg lercanidipină la pacienți tratați cronic cu beta-metildigoxină nu a evidențiat nici o interacțiune. Totuși, a fost observată o creștere medie cu 33% în C_{max} la digoxină, în timp ce ASC și clearance-ul renal nu au fost modificate.

Pacienții tratați concomitent cu digoxină trebuie monitorizați clinic atent privind semnele de toxicitate digitalică.

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Fluoxetina

Un studiu privind interacțiunea cu fluoxetina (inhibitor CYP2D6 și CYP3A4), pe voluntari cu vârstă medie de 65 ± 7 ani (media \pm d.s.), nu a arătat modificări relevante clinic ale farmacocineticii lercanidipinei.

Cimetidina

Administrarea concomitentă de lercanidipină și cimetidină în doze de 800 mg zilnic nu determină modificări semnificative ale concentrațiilor plasmatice de lercanidipină, dar pentru doze mai mari se recomandă prudență, deoarece timpul de înjumătățire și efectul hipotensiv ale lercanidipinei pot fi crescute.

Simvastatină

La administrarea concomitentă de 20 mg lercanidipină cu 40 mg simvastatină, ASC pentru lercanidipină nu a fost semnificativ modificată în timp ce ASC pentru simvastatină a crescut cu 56% și a metabolitului său activ beta-hidroxiacid cu 28%. Este puțin probabil ca aceste modificări să aibă relevanță clinică. Nu sunt de așteptat interacțiuni când se administrează lercanidipina dimineața și simvastatina seara, după cum este indicat pentru un astfel de medicament.

Diuretice și inhibitori de enzimă de conversie ai angiotensinei (ECA)

Lercanidipina a fost administrată în condiții de siguranță împreună cu diuretice și cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei.

Alte medicamente care afectează tensiunea arterială

Ca la toate medicamentele antihipertensive, o creștere a efectului hipotensiv poate fi observată la administrarea concomitentă de lercanidipină cu medicamente care afectează tensiunea arterială, precum alfa blocantele utilizate în tratamentul afecțiunilor urinare, antidepressivul triciclic, neurolepticele.

La administrarea concomitentă de corticosteroizi poate fi observată scăderea efectului hipotensiv al lercanidipinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date legate de utilizarea lercanidipinei la femeile însărcinate. Studiile efectuate la animale nu au evidențiat efecte teratogene (vezi pct. 5.3), însă acestea au fost observate la alți compuși dihidropiridinici. Lercanidipina nu trebuie administrată în timpul sarcinii sau la femei aflate la vârstă fertilă care nu utilizează o metodă contraceptivă.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă lercanidipina sau metabolii săi sunt excretați în laptele matern. Riscurile asupra nou-născuților/ copiilor nu pot fi excluse. Lercanidipina nu ar trebui utilizată în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice legate de lercanidipină. La unii pacienți tratați cu medicamente blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor, care pot afecta fecundația. În cazurile în care fertilizarea in-vitro eșuează în repetate rânduri și nu poate fi găsită o altă explicație, trebuie luată în considerare posibilitatea ca blocantele canalelor de calciu să fie cauza.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lercanidipina are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, trebuie ținut cont că uneori pot să apară amețeli, astenie, oboseală și rar somnolență.

4.8 Reacții adverse

Sumar al profilului de siguranță

Profilul de siguranță al lercanidipinei, la administrarea unei doze de 10 – 20 mg o dată pe zi, a fost evaluat în studii clinice placebo – controlate (1200 pacienți au primit lercanidipină și 603 pacienți placebo) și în studii clinice controlate activ și necontrolate pe termen lung, pe un număr de 3676 pacienți hipertensivi cărora li s-a administrat lercanidipină.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice și după punerea pe piață sunt: edem periferic, cefalee, congestia feței, tahicardie și palpitații.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În tabelul de mai jos sunt prezentate reacțiile adverse la medicament, raportate în studiile clinice și după punerea pe piață, legate cel puțin cauzal, grupate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe, și ordonate după frecvență: (foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse raportate sunt prezentate în ordinea descreșterii severității.

MedDRA Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeli	Somnolență Sincopă	
Tulburări cardiace	Tahicardie Palpitații		Angina pectorală	
Tulburări vasculare	Congestia feței	Hipotensiune arterială		
Tulburări gastro-intestinale		Dispepsie Greață Dureri abdominale	Vărsături Diaree	Hipertrofia gingiilor ¹ ; Efluent peritoneal tulbure ¹
Tulburări hepato-biliare				Creșterea transaminazelor serice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie Pruirit	Urticarie	Angioedem ¹
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie		
Tulburări renale și ale căilor urinare		Poliurie	Polakiurie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem periferic	Astenie Oboseală	Durere în piept	

¹reacții adverse raportate spontan, la nivel global, după punerea pe piață

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În studiile clinice placebo controlate incidența edemului periferic a fost de 0,9% la administrarea a 10 – 20 mg lercanidipină și de 0,83% la placebo. În studiile clinice pe termen lung, această frecvență a ajuns la 2% din totalul participanților.

Lercanidipina nu pare să influențeze glicemia sau valorile lipidelor plasmatice.

Rareori, unele dihidropiridine pot determina dureri precordiale sau angină pectorală. Foarte rar, la pacienții cu angină pectorală preexistentă se pot produce creșterea frecvenței, duratei sau severității atacurilor anginoase. Izolat, sunt posibile cazuri de infarct miocardic.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

În perioada de după punerea pe piață au fost raportate unele cazuri de supradozaj, variind de la 30-40 mg până la 800 mg lercanidipină, inclusiv raportări de tentative de suicid.

Simptome

Ca și în cazul altor dihidropiridine, supradozajul poate produce vasodilatație periferică excesivă, cu hipotensiune arterială marcantă și tahicardie reflexă. Cu toate acestea, la doze foarte mari, selectivitatea periferică se poate pierde, cauzând bradicardie și efect întrop negativ. Cele mai frecvente reacții adverse asociate cu supradozajul au fost hipotensiune arterială, amețeli, cefalee și palpitații.

Tratament

Hipotensiunea arterială semnificativă clinic, necesită instituirea tratamentului de susținere a funcției cardiovasculare și respiratorii, ridicarea extremităților și trebuie acordată atenție la volumul de fluide circulante din organism și la cantitatea de urină eliminată.

Datorită efectului farmacologic prelungit al lercanidipinei, este esențială monitorizarea funcției cardiovasculare a pacientului cel puțin 24 ore după o supradoză.

Deoarece lercanidipina se leagă în procent mare de proteinele plasmaticе, este puțin probabil ca dializa să fie eficientă. Pacienții la care se anticipează o intoxicație moderată până la severă, trebuie monitorizați cu foarte mare atenție.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: blocante selective ale canalelor de calciu cu efect predominant vascular – Derivați de dihidropiridină, codul ATC: C08CA13

Mecanism de acțiune

Lercanidipina este un blocant al canalelor de calciu care face parte din grupa dihidropiridinelor; inhibă influxul transmembranal al calciului la nivelul miocardului și al musculaturii netede. Mecanismul acțiunii sale antihipertensive este reprezentat de efectul relaxant direct la nivelul musculaturii netede vasculare, ceea ce produce o scădere a rezistenței periferice totale.

Efecte farmacodinamice

Cu toate că timpul său de înjumătățire plasmatică prin eliminare este scurt, lercanidipina are durată de acțiune antihipertensivă lungă datorită coeficientului mare de partiție membranară. De asemenea, este lipsită de efect întrop negativ, datorită selectivității sale vasculare mari.

Deoarece vasodilatația produsă de Leridip se realizează treptat, hipotensiunea arterială acută cu tahicardie reflexă a fost observată rareori la pacienții hipertensivi.

Ca și în cazul altor 1,4-dihidropiridine, activitatea antihipertensivă a lercanidipinei este datorată în principal S-enantiomerului.

Eficacitate și siguranță clinică

Profilul de siguranță al lercanidipinei, la administrarea unei doze de 10 – 20 mg o dată pe zi, a fost evaluată în studii clinice placebo – controlate (1200 pacienți au primit lercanidipină și 603 pacienți placebo) și în studii clinice controlate activ și necontrolate pe termen lung, pe un număr de 3676 pacienți hipertensivi cărora li s-a administrat lercanidipină.

Majoritatea studiilor clinice au fost efectuate la pacienți cu hipertensiune arterială esențială ușoară până la moderată (incluzând vârstnici și pacienți cu diabet), cărora li s-a administrat lercanidipină ca monoterapie sau în combinație cu inhibitori ECA, diuretice sau beta-blocante.

Suplimentar față de studiile clinice conduse pentru a susține indicațiile terapeutice, a fost realizat și un mic studiu randomizat, necontrolat, la pacienți cu hipertensiune arterială severă (tensiune diastolică medie de $114,5 \pm 3,7$ mm Hg), care a arătat că tensiunea arterială s-a normalizat la 40% din cei 25 de pacienți cărora li s-a administrat o doză zilnică de 20 mg în priză unică și la 56% din cei 25 de pacienți cărora li s-au administrat zilnic 10 mg de două ori pe zi Leridip. Într-un studiu dublu-orb, randomizat, placebo controlat, la pacienți cu hipertensiune arterială sistolică izolată, Leridip a fost eficace în scăderea tensiunii arteriale sistolice de la valoarea medie inițială de $172,6 \pm 5,6$ mmHg până la $140,2 \pm 8,7$ mmHg.

Nu au fost efectuate studii clinice la copii.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală a unor doze de 10-20 mg, Leridip se absoarbe complet, iar concentrațiile plasmatiche maxime de $3,30$ ng/ml \pm $2,09$, respectiv $7,66$ ng/ml \pm $5,90$, se realizează după aproximativ 1,5-3 ore de la administrarea dozei.

Cei doi enantiomeri ai lercanidipinei au un profil similar al parametrilor farmacocinetici: timpul până la realizarea concentrației plasmatiche maxime este același, concentrația plasmatică maximă și ASC sunt în medie de 1,2 ori mai mari pentru enantiomerul (S), iar timpii de înjumătățire prin eliminare ai celor doi enantiomeri sunt aceiași. Nu s-a observat interconversie *in vivo* a enantiomerilor.

Datorită metabolizării înalte în cursul primului pasaj hepatic, biodisponibilitatea absolută a Leridip administrat pe cale orală la pacienți, după mese, este de 10%, deși este redusă la 1/3 când este administrată la voluntari sănătoși fără ingestie de alimente.

Biodisponibilitatea orală a lercanidipinei crește de 4 ori când Leridip este administrat cu până la 2 ore după o masă bogată în lipide. De aceea, Leridip se va administra înainte de mese.

Distribuție

Distribuția în țesuturi și organe este rapidă și importantă.

Gradul de legare de proteinele plasmatiche al lercanidipinei depășește 98%. Deoarece valorile proteinelor plasmatiche sunt reduse la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică severă, fracțiunea liberă a substanței poate fi crescută la acești pacienți.

Metabolizare

Leridip este metabolizat în proporție mare de către enzimele CYP3A4; nu a fost identificată prezența substanței netransformate în urină sau în materiile fecale. Lercanidipina este transformată predominant în metaboliți inactivi și aproximativ 50% din doză se excretă prin urină.

Studiile *in vitro* pe microzomi hepatici umani au demonstrat că lercanidipina poate inhiba într-un anumit grad CYP3A4 și CYP2D6, la concentrații de 160, respectiv 40 ori mai mari decât concentrațiile plasmatiche maxime realizate la om după administrarea unei doze de 20 mg.

Mai mult, studii privind interacțiunile medicamentoase la om au arătat că lercanidipina nu influențează concentrațiile plasmatiche ale midazolamului, un substrat tipic al CYP3A4, sau ale metoprololului, un substrat tipic al CYP2D6. De aceea, inhibarea metabolizării substanțelor metabolizate de CYP3A4 și CYP2D6 de către Leridip nu este posibilă la doze terapeutice.

Eliminare

Eliminarea se face în principal prin metabolizare.

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 8-10 ore, dar durata de acțiune se prelungește până la 24 ore datorită legării sale mari de lipidele membranare. După administrări repetate nu s-a observat acumulare.

Liniaritate/Non-liniaritate

Administrarea orală a Leridip realizează concentrații plasmatiche de lercanidipină care nu sunt direct proporționale cu doza administrată (cinetică non-liniară). După administrarea a 10 mg, 20 mg sau 40 mg, raportul concentrațiilor plasmatiche maxime a fost de 1:3:8, iar raportul ariilor de sub curba concentrației plasmatiche în funcție de timp (ASC) a fost de 1:4:18, sugerând o saturare progresivă a metabolizării la primul pasaj hepatic. În mod corespunzător, biodisponibilitatea crește cu creșterea dozei.

Alte informații la populații speciale

La pacienții vârstnici și la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată sau cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, profilul farmacocinetic al lercanidipinei s-a dovedit similar cu cel observat la populația generală de pacienți; pacienții cu insuficiență renală severă sau pacienții dependenți de dializă au prezentat concentrații plasmatiche mai mari (cu aproximativ 70%) ale medicamentului. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă, biodisponibilitatea sistemică a lercanidipinei pare să fie crescută, deoarece medicamentul este în mod normal metabolizat în proporție mare la primul pasaj hepatic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Studiile farmacologice de siguranță efectuate la animale nu au indicat efecte asupra sistemului nervos vegetativ, sistemului nervos central sau funcției gastrointestinale la doze folosite pentru efect antihipertensiv.

Efectele relevante care au fost observate în studiile de lungă durată efectuate la șobolan și câine au fost corelate, direct sau indirect, cu efectele cunoscute ale dozelor mari de blocante ale canalelor de calciu, reflectând în special exagerarea efectului farmacodinamic.

Lercanidipina nu s-a dovedit genotoxică și nu a prezentat potențial carcinogen.

Fertilitatea și performanțele reproductive generale ale șobolanilor nu au fost afectate de tratamentul cu lercanidipină.

Nu există evidențe referitoare la un efect teratogen la șobolan și iepure; totuși, la șobolan dozele mari de lercanidipină au produs pierderi pre- și postimplantare și întârzieri ale dezvoltării fetale.

Clorhidratul de lercanidipină administrat în doze mari (12 mg/kg și zi) în timpul travaliului a determinat distocie.

Nu a fost studiată cinetica lercanidipinei și/sau a metaboliților săi la femelele însărcinate și excreția sa în laptele matern.

Metaboliții nu au fost evaluați separat în studiile de toxicitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Amidon glicolat de sodiu tip A
Povidonă K-30
Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză
Dioxid de titan (E 171)
Talc
Macrogol 6000
Oxid galben de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 1 blister din PVC/Al alb, opac cu 7 comprimate filmate
Cutie cu 1 blister din PVC/Al alb, opac cu 14 comprimate filmate
Cutie cu 2 blistere din PVC/Al albe, opace a câte 14 comprimate filmate
Cutie cu 4 blistere din PVC/Al albe, opace a câte 15 comprimate filmate
Cutie cu 6 blistere din PVC/Al albe, opace a câte 15 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Berlin-Chemie AG (Menarini Group)
Glienicke Weg 125,
12489 Berlin,
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12290/2019/01-02-03-04-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 Aprilie 2001

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie, 2021