

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lercanidipină Gemax Pharma 10 mg comprimate filmate

Lercanidipină Gemax Pharma 20 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Lercanidipină Gemax Pharma 10 mg comprimate filmate

Un comprimat filmat conține clorhidrat de lercanidipină 10 mg, echivalent cu lercanidipină 9,4 mg.

Lercanidipină Gemax Pharma 20 mg comprimate filmate

Un comprimat filmat conține clorhidrat de lercanidipină 20 mg, echivalent cu lercanidipină 18,8 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Lercanidipină Gemax Pharma 10 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare galbenă, rotunde, biconvexe, cu linie mediană pe o față și netede pe cealaltă față, având diametrul de 6,5 mm.

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

Lercanidipină Gemax Pharma 20 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare roz, rotunde, biconvexe, cu linie mediană pe o față și netede pe cealaltă față, având diametrul de 8,5 mm.

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

Lercanidipină Gemax Pharma este indicată la adulți pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale ușoare până la moderate.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este 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 individual al pacientului.

Creșterea treptată a dozei trebuie făcută treptat, deoarece pot fi necesare aproximativ 2 săptămâni până când efectul antihipertensiv maxim devine evident.

La anumiți pacienți, la care tensiunea arterială nu este controlată adecvat prin administrarea unui singur medicament antihipertensiv, poate fi benefică asocierea lercanidipinei la tratamentul cu un beta-blocant al receptorilor adrenergici ca substanță activă (atenolol), cu un diuretic (hidroclorotiazidă) sau cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (captopril sau enalapril).

Deoarece curba doză-răspuns este ascendentă, cu un platou atins la doze cuprinse în intervalul 20 – 30 mg, este improbabil ca eficacitatea tratamentului să crească la administrarea de doze mai mari, în timp ce intensitatea reacțiilor adverse poate crește.

Pacienți vârstnici:

Deși datele de farmacocinetică și experiența clinică arată că nu este necesară ajustarea dozei zilnice, se recomandă precauție specială la inițierea tratamentului la vârstnici.

Copii și adolescenți:

Siguranța și eficacitatea Lercanidipină Gemax Pharma la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Nu sunt disponibile date.

Pacienți cu insuficiența renală sau hepatică:

Trebuie acordată o atenție deosebită în perioada de inițiere a tratamentului la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, forme ușoare până la moderate. Cu toate că schema terapeutică uzuală recomandată poate fi tolerată de aceste grupe speciale de pacienți, o creștere a dozei la 20 mg zilnic trebuie efectuată cu precauție. Efectul antihipertensiv poate fi amplificat la pacienții cu insuficiență hepatică și, în consecință, trebuie luată în considerare o ajustare a dozei.

Lercanidipina este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă și la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min), inclusiv la pacienții cărora li se efectuează dializă (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Mod de administrare

Măsuri de precauție care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului:

- Tratamentul trebuie administrat de preferință dimineața, cu cel puțin 15 minute înainte de micul dejun.
- Acest produs nu trebuie administrat 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.
- Obstrucție la nivelul tractului de ejecție al sângelui din ventriculul stâng
- Insuficiență cardiacă congestivă netratată
- Angină pectorală instabilă sau infarct miocardic recent (în decurs de 1 lună)
- Insuficiență hepatică severă
- Insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min), inclusiv pacienți care efectuează dializă.
- Administrare concomitentă cu:
 - inhibitori puternici ai CYP3A4 (vezi pct. 4.5),
 - ciclosporină (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 precauție la pacienții cu sindrom de nod sinusal (fără pacemaker).

Disfuncție ventriculară stângă

De asemenea, cu toate că studiile controlate privind hemodinamica nu au evidențiat perturbări ale funcției ventriculare, este necesară prudență la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă.

Boală cardiacă ischemică

S-a sugerat că unele dihidropiridine cu acțiune de scurtă durată pot fi asociate cu un risc cardiovascular crescut la pacienții cu boală cardiacă ischemică. Cu toate că lercanidipina are acțiune de lungă durată, este necesară precauție la acești pacienți.

Rar, unele dihidropiridine pot determina durere precordială sau angină pectorală. Foarte rar, pacienții cu angină pectorală pre-existentă pot prezenta aceste episoade cu frecvență, durată sau severitate crescute. Pot fi observate cazuri izolate de infarct miocardic (vezi pct. 4.8).

Utilizarea în insuficiența renală sau hepatică:

Trebuie acordată o atenție deosebită în perioada de inițiere a tratamentului la pacienții cu insuficiență renală, forme ușoare până la moderate. Cu toate că schema terapeutică uzuală de 10 mg pe zi poate fi tolerată, se impune precauție la creșterea dozei la 20 mg.

Efectul antihipertensiv poate fi amplificat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și în consecință, trebuie luată în considerare o ajustare a dozei.

Lercanidipina este contraindicată pentru utilizare la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau insuficiență renală (RFG < 30 ml/min), inclusiv la pacienții care efectuează hemodializă (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Dializa peritoneală

Lercanidipina a fost asociată cu apariția efluentului peritoneal turbure la pacienții cu dializă peritoneală. Turbiditatea se datorează creșterii concentrației de trigliceride în efluentul peritoneal. Cu toate că mecanismul este necunoscut, turbiditatea tinde să dispară la puțin timp după întreruperea lercanidipinei. Aceasta este o asociere important de recunoscut deoarece efluentul peritoneal turbure poate fi confundat cu peritonita infecțioasă având drept rezultat spitalizarea inutilă și administrarea empirică de antibiotice.

Inductori ai enzimei CYP3A4

Inductorii enzimatici ai CYP3A4 cum sunt anticonvulsivantele (de exemplu, fenitoină, carbamazepină) și rifampicina pot să scadă concentrațiile plasmatiche ale lercanidipinei și, ca urmare, eficacitatea lercanidipinei poate fi mai mică decât este de așteptat (vezi pct. 4.5).

Alcool etilic

Alcoolul etilic trebuie evitat, deoarece poate potența efectul vasodilatator al medicamentelor antihipertensive (vezi pct. 4.5).

Sodiu

Lercanidipină Gemax Pharma conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic "nu conține sodiu".

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea lercanidipinei nu au fost demonstrate la copii și adolescenți.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Contraindicații privind utilizarea concomitentă cu alte medicamente

Inhibitori ai enzimei CYP3A4

Este cunoscut faptul că lercanidipina este metabolizată prin intermediul izoenzimelor CYP3A4 și, ca urmare, medicamentele care au efect inhibitor asupra CYP3A4 administrate concomitent, pot interacționa cu metabolizarea și eliminarea lercanidipinei. Un studiu efectuat cu un inhibitor puternic al CYP3A4, ketoconazol, a demonstrat o creștere considerabilă a concentrației plasmatiche a lercanidipinei (o creștere de 15 ori a ASC și de 8 ori a C_{max} pentru eutomerul S-lercanidipină).

Administrarea concomitentă a lercanidipinei cu inhibitori ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, eritromicină, troleandomicină, claritromicină) trebuie evitată (vezi pct. 4.3).

Ciclosporina

După administrarea concomitentă a lercanidipinei și ciclosporinei au fost observate concentrații plasmatică crescute ale ambelor medicamente. Un studiu efectuat la voluntari sănătoși tineri a demonstrat că, în cazul administrării ciclosporinei la 3 ore după administrarea lercanidipinei, concentrațiile plasmatică ale lercanidipinei nu au fost modificate, în timp ce ASC a ciclosporinei a crescut cu 27%. Cu toate acestea, administrarea concomitentă a lercanidipinei cu ciclosporină a determinat o creștere de 3 ori a concentrațiilor plasmatică ale lercanidipinei și o creștere cu 21% a ASC a ciclosporinei.

Ciclosporina și lercanidipina nu trebuie administrate concomitent (vezi pct. 4.3).

Grepfrut și suc de grepfrut

Ca și în cazul altor dihidropiridine, lercanidipina este sensibilă la acțiunea de inhibare a metabolizării a grepfrutului sau sucului de grepfrut, cu o creștere consecutivă a biodisponibilității sale și o accentuare a efectului de scădere a tensiunii arteriale. Lercanidipina nu trebuie administrată cu grepfrut sau suc de grepfrut (vezi pct. 4.3).

Administrare concomitentă nerecomandată

Inductori ai enzimei CYP3A4

Administrarea concomitentă a lercanidipinei cu inductori ai CYP3A4 cum sunt anticonvulsivantele (de exemplu, fenitoină, fenobarbital, carbamazepină) și rifampicina trebuie efectuată cu prudență, deoarece efectul antihipertensiv al lercanidipinei poate fi redus, iar tensiunea arterială trebuie monitorizată mai frecvent decât în mod obișnuit (vezi pct. 4.4).

Alcool

Trebuie evitat consumul de alcool, deoarece poate potența efectul antihipertensivelor vasodilatatoare (vezi pct. 4.4).

Precauții, inclusiv ajustarea dozei

Substraturi ale CYP3A4

Este necesară prudență la prescrierea concomitentă a lercanidipinei cu alte substraturi ale CYP3A4, cum sunt terfenadina, astemizolul, antiaritmicele din clasa III, cum sunt amiodarona, chinidina, sotalol.

Midazolam

În cazul administrării concomitente pe cale orală a unei doze de 20 mg lercanidipină cu midazolam la voluntari vârstnici, absorbția lercanidipinei a crescut (cu aproximativ 40%) și viteza de absorbție a scăzut (T_{max} a fost prelungit de la 1,75 ore la 3 ore). Concentrațiile plasmatică ale midazolamului nu au fost modificate.

Metoprolol

Când lercanidipina a fost administrată concomitent cu metoprolol, un beta-blocant care se elimină în principal prin ficat, biodisponibilitatea metoprololului a rămas nemodificată, în timp ce biodisponibilitatea lercanidipinei a scăzut cu 50%. Acest efect se poate datora scăderii fluxului sanguin hepatic, determinat de β -blocante și ca atare poate să apară și la alte medicamente din această clasă. În consecință, lercanidipina poate fi administrată în siguranță concomitent cu medicamente β -blocante ale receptorilor adrenergici, dar poate fi necesară o ajustare a dozei.

Digoxină

Administrarea concomitentă a unei doze de 20 mg lercanidipină la pacienții tratați cronic cu β -metildigoxină nu a evidențiat interacțiuni farmacocinetice. Cu toate acestea, a fost observată o creștere medie de 33% a C_{max} de digoxină, în timp ce ASC și clearance-ul renal nu au fost modificate semnificativ. Pacienții tratați concomitent cu digoxină trebuie monitorizați clinic atent, în ceea ce privește semnele de intoxicație digitalică.

Utilizarea concomitentă cu alte medicamente

Fluoxetina

Un studiu privind interacțiunile medicamentoase ale lercanidipinei cu fluoxetina (un inhibitor al CYP2D6 și CYP3A4) efectuat la voluntari cu vârsta de 65 ± 7 ani (media \pm deviația standard) nu a evidențiat modificări semnificative clinic ale parametrilor farmacocinetici ai lercanidipinei.

Cimetidină

Administrarea concomitentă de cimetidină, 800 mg zilnic, nu a determinat apariția unor modificări semnificative ale concentrațiilor plasmatiche de lercanidipină, dar pentru doze mai mari se recomandă prudență, deoarece biodisponibilitatea și efectul de scădere a tensiunii arteriale ale lercanidipinei pot fi crescute.

Simvastatină

Când o doză de 20 mg lercanidipină a fost administrată repetat concomitent cu 40 mg simvastatină, ASC a lercanidipinei nu a fost modificată semnificativ, în timp ce ASC a simvastatinei a crescut cu 56%, iar cea a metabolitului său activ, β -hidroxiacid, cu 28%. Este improbabil ca asemenea modificări să aibă relevanță clinică. Nu sunt așteptate interacțiuni între aceste medicamente, atunci când lercanidipina este administrată dimineața și simvastatina este utilizată seara, așa cum este recomandat pentru acest medicament.

Diuretice și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA)

Lercanidipina a fost administrată în condiții de siguranță împreună cu diuretice și inhibitori ai ECA.

Alte medicamente care afectează tensiunea arterială

Ca în cazul tuturor medicamentelor antihipertensive, o creștere a efectului hipotensiv poate fi observată la administrarea concomitentă de lercanidipină cu alte medicamente care influențează tensiunea arterială, cum ar fi alfa-blocantele pentru tratamentul simptomelor urinare, antidepressivul triciclic, neurolepticele. În mod contrar, o reducere a efectului hipotensiv poate fi observată la administrarea concomitentă de corticosteroizi.

4.6 Fertilitate, sarcină și alăptare

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 este recomandată pe durata sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă lercanidipina sau metaboliții săi sunt excretați în laptele matern. Un risc pentru nou-născuți/ sugari nu poate fi exclus. Lercanidipina nu trebuie utilizată în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la lercanidipină. Au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor, care pot afecta fecundația la unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu. În cazurile în care fertilizarea in vitro eșuează în repetate rânduri și nu poate fi găsită o altă explicație, ar trebui 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 o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, trebuie luate măsuri de precauție deoarece pot să apară amețeli, astenie, oboseală și rareori somnolență.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul 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 dublu-orb, controlate placebo (în care 1.200 de pacienți au primit lercanidipină și 603 pacienți au primit placebo) și în studii clinice efectuate pe termen lung, controlate activ și necontrolate pe un număr de 3.676 pacienți hipertensivi cărora li s-a administrat lercanidipină.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice și în perioada ulterioară punerii pe piață sunt: edem periferic, cefalee, eritem facial tranzitoriu, tahicardie și palpitații.

Lista reacțiilor adverse

În tabelul de mai jos, reacțiile adverse raportate în studiile clinice și în cadrul experienței dobândite la nivel mondial după punerea pe piață a medicamentului, pentru care există o relație cauzală rezonabilă, sunt enumerate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și pe intervale de frecvență:

foarte frecvente ($\geq 1/10$);

frecvente ($1/100$ până la $< 1/10$);

mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ până la $< 1/100$);

rare ($\geq 1/10.000$ până la $< 1/1.000$);

foarte rare ($< 1/10.000$);

cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse observate sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Necunoscute
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeală	Somnolență Sincopă	
Tulburări cardiace	Tahicardie Palpitații		Angină pectorală	
Tulburări vasculare	Eritem facial tranzitoriu	Hipotensiune arterială		
Tulburări gastro-intestinale		Dispepsie Greață Durere la nivelul abdomenului superior	Vărsături Diaree	Hipertrofie gingivală ¹ Efluent peritoneal tulbure ¹
Tulburări hepatobiliare				Creșterea transaminazelor serice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată Prurit	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	Dureri toracice	
--	----------------	---------------------	-----------------	--

¹ reacții adverse din raportările spontane din experiența dobândită, la nivel global, după punerea pe piață

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În studiile clinice controlate placebo, 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 populația totală inclusă în studiu.

Lercanidipina nu pare să influențeze negativ glicemia sau lipidemia. Unele dihidropiridine pot determina rar, durere localizată precordială sau angină pectorală. Foarte rar, pacienții cu angină pectorală pre-existentă pot prezenta astfel de crize cu o frecvență, durată sau severitate crescute. Pot să apară cazuri izolate 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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro.
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În experiența după punerea pe piață a lercanidipinei, au fost raportate unele cazuri de supradozaj, inclusiv raportări de tentativă de suicid, intervalul de doze situându-se de la 30 – 40 mg până la 800 mg.

Simptome

Ca și în cazul altor dihidropiridine, supradozajul de lercanidipină determină vasodilatație periferică excesivă, cu hipotensiune accentuată și tahicardie reflexă. Cu toate acestea, la doze foarte mari, selectivitatea periferică se poate pierde, cauzând bradicardie și efect inotrop negativ. Cele mai frecvente reacții adverse asociate cu cazurile de supradozaj au fost hipotensiune arterială, amețelă, cefalee și palpitații.

Tratament

Hipotensiunea arterială semnificativă clinic necesită susținere cardiovasculară activă, incluzând monitorizarea frecventă a funcției cardiace și respiratorii, ridicarea extremităților și urmărirea volumului fluidelor circulante și a diurezei. Având în vedere efectul farmacologic prelungit al lercanidipinei, este esențială monitorizarea funcției cardiovasculare a pacientului timp de cel puțin 24 de ore. Întrucât substanța activă se leagă în procent mare de proteinele plasmatică, este puțin probabil ca dializa să fie eficace. Pacienții la care este preconizată o intoxicație moderată până la severă, trebuie ținută sub observație medicală și să beneficieze de îngrijire medicală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: blocante selective ale canalelor de calciu cu efecte preponderent vasculare - Derivați dihidropiridinici

Codul ATC: C08CA13

Mecanism de acțiune

Lercanidipina este un antagonist al canalelor de calciu, din grupa dihidropiridinelor și inhibă influxul transmembranar al calciului la nivelul mușchiului cardiac și al musculaturii netede. Mecanismul acțiunii sale antihipertensive este reprezentat de efectul relaxant direct la nivelul musculaturii netede vasculare, care determină scăderea rezistenței periferice totale.

Efecte farmacodinamice

Cu toate că prezintă un timp de înjumătățire plasmatică mic, lercanidipina are o acțiune antihipertensivă prelungită, datorită coeficientului mare de partiție membranară și nu prezintă efecte inotrop negative datorită selectivității sale vasculare crescute.

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

Similar altor 1,4 - dihidropiridine asimetrice, acțiunea antihipertensivă a lercanidipinei este datorată, în principal, enantiomerului S.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța clinică a lercanidipinei, la administrarea unei doze de 10 - 20 mg o dată pe zi, au fost evaluate în studii clinice dublu-orb, controlate cu placebo (în care 1.200 de pacienți au primit lercanidipină și 603 pacienți au primit placebo) și în studii clinice efectuate pe termen lung, controlate activ și necontrolate, pe un număr total de 3.676 de pacienți hipertensivi.

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

Suplimentar față de studiile clinice efectuate pentru a susține indicațiile terapeutice ale lercanidipinei, a fost realizat un studiu necontrolat, pe un număr mic de pacienți, dar randomizat, la pacienți cu hipertensiune arterială severă (tensiunea diastolică medie \pm DS de $114,5 \pm 3,7$ mmHg) care a arătat că tensiunea arterială s-a normalizat la 40% dintre cei 25 de pacienți tratați cu o doză zilnică de 20 mg lercanidipină administrată în priză unică și la 56% dintre cei 25 de pacienți tratați cu o doză de 10 mg lercanidipină, administrată de două ori pe zi. Într-un studiu clinic dublu-orb, randomizat, placebo-controlat, efectuat la pacienți cu hipertensiune sistolică izolată, lercanidipina a fost eficace în scăderea tensiunii arteriale sistolice de la valoarea medie inițială de $172,6 \pm 5,6$ mmHg la $140,2 \pm 8,7$ mmHg. Nu au fost efectuate studii clinice la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală a unor doze de 10 – 20 mg, lercanidipina este complet absorbită, concentrațiile plasmatice maxime fiind de $3,30 \pm 2,09$ ng/ml DS, respectiv $7,66 \pm 5,90$ ng/ml DS și au fost atinse în aproximativ 1,5 – 3 ore de la momentul administrării.

Cei doi enantiomeri ai lercanidipinei au un profil al concentrațiilor plasmatice similar: timpul până la realizarea concentrației plasmatice maxime este același, concentrația plasmatică maximă și ASC sunt, în medie, de 1,2 ori mai mari pentru enantiomerul S și timpul de înjumătățire plasmatică al celor doi enantiomeri este același. Nu s-a observat interconversia *in vivo* a celor doi enantiomeri.

Din cauza metabolizării crescute la nivelul primului pasaj hepatic, biodisponibilitatea absolută a lercanidipinei administrată oral la pacienți, în timpul mesei, este de aproximativ 10%, cu toate că se reduce până la 1/3 atunci când este administrată la voluntari sănătoși în condiții de repaus alimentar.

Biodisponibilitatea orală a lercanidipinei crește de 4 ori atunci când aceasta este administrată cu până la 2 ore după o masă cu conținut mare de lipide. În consecință, lercanidipina trebuie administrată înainte de masă.

Distribuție

Distribuția de la nivel plasmatic la nivelul țesuturilor și organelor este rapidă și largă.

Gradul de legare al lercanidipinei de proteinele plasmatică depășește 98%. Deoarece valorile proteinelor plasmatică sunt reduse la pacienții cu insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică severă, fracția liberă a substanței active poate fi crescută la aceste grupe speciale de pacienți.

Metabolizare

Lercanidipina este metabolizată în proporție mare prin intermediul izoenzimelor CYP3A4; nu a fost identificată prezența substanței active netransformate în urină sau materii fecale. Ea este transformată în principal la metaboliți inactivi și aproximativ 50% din doză este excretată în urină.

Studiile experimentale *in vitro* realizate pe microzomi hepatici umani au demonstrat că lercanidipina are un grad de inhibare asupra CYP3A4 și CYP2D6, la concentrații de 160 de ori mai mari, respectiv de 40 de ori mai mari, decât concentrațiile plasmatică maxime măsurate la om după administrarea unei doze de 20 mg.

Mai mult, studiile privind interacțiunile medicamentoase la om, au arătat că lercanidipina nu influențează concentrațiile plasmatică ale midazolamului, un substrat tipic pentru CYP3A4 sau ale metoprololului, un substrat tipic pentru CYP2D6. Ca urmare, nu este de așteptat inhibarea de către lercanidipină, administrată la doze terapeutice, a metabolizării medicamentelor prin intermediul CYP3A4 și CYP2D6.

Eliminare

Eliminarea are loc în principal prin metabolizare.

A fost calculat un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 8 – 10 ore, iar durata de acțiune este de cel puțin 24 de ore, datorită gradului mare de legare de lipidele membranare. Nu s-a observat acumularea medicamentului după administrare repetată.

Liniaritate/non-liniaritate

Administrarea de lercanidipină pe cale orală determină concentrații plasmatică care nu sunt direct proporționale cu doza (cinetică non-liniară). După administrarea unor doze de 10, 20 sau 40 mg, concentrațiile plasmatică maxime au fost în proporție de 1:3:8, iar ariile de sub curbele concentrație plasmatică în funcție de timp, în proporție de 1:4:18, sugerând o saturare progresivă, prin metabolizare la nivelul primului pasaj hepatic. În mod corespunzător, biodisponibilitatea crește odată cu creșterea dozei.

Informații suplimentare privind categoriile speciale de pacienți

La pacienții vârstnici și la cei cu insuficiență renală sau hepatică, forme ușoare până la moderate, profilul farmacocinetic al lercanidipinei s-a dovedit a fi similar cu cel observat în populația generală de pacienți; pacienții cu insuficiență renală severă sau pacienții cărora li se efectuează dializă au prezentat concentrații plasmatică mai mari ale medicamentului (cu aproximativ 70%). La pacienții cu insuficiență hepatică, formă moderată până la severă, biodisponibilitatea sistemică a lercanidipinei este probabil crescută, datorită faptului că, în mod normal, medicamentul este metabolizat în proporție mare la nivelul ficatului.

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 la animale nu au evidențiat niciun efect asupra sistemului nervos vegetativ, asupra sistemului nervos central sau asupra funcției gastrointestinale la doze cu efect antihipertensiv.

Efectele semnificative care au fost observate în studiile de lungă durată la șobolani și câini au fost legate, direct sau indirect, de efectele cunoscute ale dozelor mari de antagoniști ai canalelor de calciu, care reflectă, în principal, o activitate farmacodinamică exagerată.

Lercanidipina nu a fost genotoxică și nu a demonstrat potențialul carcinogen.

La șobolani, fertilitatea și funcția reproductivă în ansamblu nu au fost influențate de către tratamentul cu lercanidipină.

Nu au fost evidențiate efecte teratogene la șobolani și iepuri; cu toate acestea, la șobolani, dozele mari de lercanidipină determină pierderi embrionare pre- și post- implantare și întârzierea dezvoltării fetale.

Administrarea dozelor mari de clorhidrat de lercanidipină (12 mg/kg pe zi) în timpul travaliului induce distocie.

Distribuția lercanidipinei și/sau a metaboliților săi la animalele gestante și excreția lor în lapte nu au fost investigate.

Metaboliții nu au fost evaluați separat în studiile de toxicitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lercanidipină Gemax Pharma 10 mg comprimate filmate

Nucleu:

Amidon de porumb
Amidonglicolat de sodiu (tip A)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Celuloză microcristalină PH 113
Poloxamer 188
Stearil fumarat de sodiu
Macrogol 6000

Film:

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

Lercanidipină Gemax Pharma 20 mg comprimate filmate

Nucleu :

Celuloză microcristalină pH113
Amidon de porumb
Amidonglicolat de sodiu (tip A)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Povidonă K 30
Stearil fumarat de sodiu

Film:

Hipromeloză
Macrogol 6000
Oxid roșu de fer (E 172)

Dioxid de titan (E 171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Lercanidipină Gemax Pharma 10 mg comprimate filmate

Blistel din PVC/Al sau PVC-PVDC/Al în cutie de carton
Ambalaje cu 28, 30, 50, 60, 98 și 100 comprimate filmate.

Lercanidipină Gemax Pharma 20 mg comprimate filmate

Blistel din PVC/Al sau PVC-PVDC/Al în cutie de carton
Ambalaje cu 28, 30, 50, 60, 98 și 100 comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gemax Pharma s.r.o.
Na Florenci, 2116/15, Nové Město, 110 00 Praga 1,
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9807/2017/01-12

9808/2017/01-12

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - Decembrie 2009

Data ultimei reînnoiri a autorizației - Martie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024