



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

LERCANIDIPINO

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Bloqueante selectivo de los canales del calcio con efectos principalmente vasculares. Derivados de dihidropiridinas.

Código ATC: C08CA13.

3.1. Farmacodinamia

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 que farmacocinéticamente su vida media plasmática es corta, 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.

Dado que 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 la lercanidipino se debe principalmente a su enantiómero (S).

3.2. Farmacocinética

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 a las 1,5 - 3 horas después de la administración del producto.

Los dos enantiómeros de lercanidipino muestran un perfil de concentraciones plasmáticas similar: el tiempo hasta el pico de la concentración plasmática es el mismo, el pico de concentración plasmática y AUC son, como promedio, 1,2 veces





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

más altas para el enantiómero (S) y las vidas medias 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 oralmente 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 fijación a las proteínas plasmáticas de lercanidipino excede el 98%. Debido a que las concentraciones de proteínas plasmáticas están reducidas en pacientes con disfunción hepática o renal grave, la fracción libre del medicamento puede incrementarse.

Biotransformación

Lercanidipino se metaboliza extensamente mediante CYP3A4; no encontrándose vestigio alguno del fármaco en orina o en heces. Lercanidipino se transforma predominantemente en metabolitos inactivos y alrededor de un 50% de la dosis se excreta por la 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 del CYP3A4 o de metoprolol, sustrato de CYP2D6. Por lo tanto, no es previsible que se produzca inhibición de la biotransformación de los fármacos 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 vida media 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 o 40 mg, las concentraciones plasmáticas máximas observadas estuvieron en una proporción de 1:3:8 y las áreas bajo las curvas de concentración





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

plasmática-tiempo estuvieron en una proporción 1:4:18, lo que sugiere que el metabolismo de primer paso es saturado progresivamente.

Según esto la disponibilidad aumenta con el incremento de la dosis.

Poblaciones especiales

En pacientes ancianos y en pacientes con una disfunción renal leve-moderada o deterioro hepático leve-moderado, el comportamiento farmacocinético de lercanidipino fue similar al observado en el resto de los pacientes; los pacientes con disfunción renal grave o dependientes de diálisis mostraron niveles más altos (alrededor del 70%) de medicamento. En pacientes con deterioro hepático moderado o grave, la biodisponibilidad sistémica de lercanidipino es probable que aumente ya que el fármaco se metaboliza normalmente en el hígado en gran medida.

3.3. Información preclínica 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 hidrocloreuro de lercanidipino 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.





4. INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos y ancianos: 10 mg una vez al día. Aumentándose a las 4 semanas de tratamiento hasta 20 mg una vez al día, en aquellos pacientes que no responden adecuadamente a la dosis de 10 mg/día.

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

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal o hepática

Se debe tener especial cuidado al iniciar el tratamiento en pacientes con disfunción renal o hepática leve o moderada. Si bien la posología comúnmente recomendada puede ser tolerada por estos subgrupos, se debe tener precaución al aumentar la dosis a 20 mg al día. El efecto antihipertensivo puede incrementarse en pacientes con insuficiencia hepática y, en consecuencia, debe considerarse un ajuste de la dosis. Lercanidipino está contraindicado en pacientes con disfunción hepática grave o en pacientes con disfunción renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL/min), incluyendo pacientes que se estén sometiendo a diálisis.

Edad avanzada (≥ 65 años)

A pesar de que 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 ancianos.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

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

5.4. Modo de empleo o forma de administración

El tratamiento debe ser administrado preferiblemente por la mañana, 1 hora antes o 2 horas después de las comidas. Este medicamento no debe ser administrado con zumo de pomelo (toronja).





6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- No conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Hipersensibilidad.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea.

Poco frecuentes: Mareo.

Raras: Somnolencia, síncope.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Taquicardia, palpitaciones.

Raras: Angina de pecho.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Rubefacción.

Poco frecuentes: Hipotensión.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Dispepsia, náuseas, dolor en la zona superior del abdomen.

Raras: Vómitos, diarrea.

Frecuencia no conocida: Hipertrofia gingival¹, efluyente peritoneal turbio¹.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Transaminasa en suero elevada¹.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Erupción, prurito.

Raras: Urticaria.

Frecuencia no conocida: Angioedema¹.





Trastornos musculoesqueléticos y del tejido

Poco frecuentes: Mialgia.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Poliuria.

Raras: Polaquiuria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Edema periférico.

Poco frecuentes: Astenia, fatiga.

Raras: Dolor torácico.

- (1) Reacciones adversas a partir de notificaciones espontáneas durante la experiencia después de la comercialización en todo el mundo.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Contraindicaciones de uso concomitante

Lercanidipino se metaboliza mediante la enzima CYP3A4 y, por consiguiente, los inhibidores de esta enzima administrados junto a lercanidipino pueden interactuar en su metabolismo y eliminación. Un estudio de interacción con un inhibidor potente de CYP3A4, ketoconazol, ha demostrado un incremento considerable en la concentración en plasma de lercanidipino (un incremento 15 veces superior en la AUC y 8 veces superior en la $C_{máx}$ para el eutómero S-lercanidipino).

Debe evitarse la co-prescripción de lercanidipino con inhibidores de CYP3A4 (p.ej. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, eritromicina, troleandomicina, claritromicina)

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

superior de los niveles en plasma de lercanidipino y un incremento de un 21% en la AUC de ciclosporina. Ciclosporina y lercanidipino no deben administrarse juntos. Como para otras dihidropiridinas, lercanidipino es sensible a la inhibición del metabolismo por el pomelo (toronja) o el zumo de pomelo (toronja), con una consiguiente elevación en su disponibilidad sistémica y un aumento de su efecto hipotensor. Lercanidipino no debe tomarse con pomelo (toronja) o zumo de pomelo (toronja).

Uso concomitante no recomendado

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.

Se debe evitar el consumo de alcohol, dado que puede potenciar el efecto de los medicamentos antihipertensivos vasodilatadores.

Precauciones, incluido el ajuste de dosis

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

Cuando se administró a una dosis de 20 mg concomitantemente con midazolam por vía oral a voluntarios ancianos, la absorción de lercanidipino se incrementó (en un 40%) y la tasa de absorción descendió ($T_{máx}$ se retrasó de 1,75 a 3 horas). Las concentraciones de midazolam no variaron.

Cuando se administró lercanidipino juntamente 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.

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 $C_{máx}$ 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.

Uso concomitante con otros medicamentos



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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.

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.

Cuando se administra simultánea 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.

Lercanidipino ha sido administrado de forma segura con diuréticos e inhibidores ECA.

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 las alfas bloqueantes 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.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

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

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

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 una duración de acción larga, 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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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. El efecto antihipertensivo puede incrementarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada y, en consecuencia, debe considerarse un ajuste de la dosis.

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

Lercanidipino se ha asociado al desarrollo de efluyente peritoneal turbio en pacientes sometidos a diálisis peritoneal. La turbidez se debe a un aumento en la concentración de triglicéridos en el efluyente 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 efluyente peritoneal turbio se puede confundir con peritonitis infecciosa, lo que puede dar lugar a una hospitalización innecesaria y a la administración provisional de antibióticos.

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.

Se debe evitar el consumo de alcohol, dado que puede potenciar el efecto de los medicamentos antihipertensivos vasodilatadores

No se ha establecido la seguridad y eficacia de lercanidipino en este grupo etario.

8.2. Embarazo

No hay datos relativos al uso de lercanidipino en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no han demostrado efectos teratogénicos, 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.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. 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.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.





8.4. 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.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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.

Coadministración con: Inhibidores potentes de CYP3A4, Ciclosporina, Pomelo o zumo de pomelo (toronja).

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

10. SOBREDOSIS

10.1. Síntomas y signos

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.

10.2. 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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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 en entornos de cuidados intensivos

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES

Alergia a los componentes de la formula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Octubre de 2020



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

