

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Tevardis[®]

II. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Lercanidipino



III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tableta

Cada TABLETA contiene:

Clorhidrato de lercanidipino..... 10 mg

Excipiente, cbp..... 1 tableta.

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tevardis[®] es un calcio antagonista indicado para el tratamiento de la hipertensión leve o moderada.

V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Lercanidipino es un antagonista del calcio del grupo de las dihidropiridinas que inhibe la entrada de calcio a través de la membrana al músculo liso y cardiaco. Su acción antihipertensiva se debe a un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, reduciendo así la resistencia periférica total. A pesar de su corta vida media (2-5 h) en plasma, lercanidipino tiene una actividad antihipertensiva prolongada (24 horas) debido a su elevada afinidad por la membrana lipídica, y carece de efectos inotrópicos negativos debido a su elevada selectividad vascular. No se ha observado acumulación alguna después de su administración repetida.

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

Tevardis[®] se absorbe completamente después de la administración oral de 10-20 mg y las concentraciones plasmáticas máximas de 3.30 ng/ml \pm 2.09 y de 7.66 ng/ml \pm 5.90 respectivamente, se alcanzan aproximadamente 1.5-3 horas después de la administración de la dosis.

La administración oral de Tevardis[®] conduce a concentraciones plasmáticas de lercanidipino que no son directamente proporcionales a las dosis (cinética no lineal). Después de administrar 10, 20 o 40 mg las concentraciones plasmáticas máximas observadas estuvieron en la proporción 1:3:8 y el AUC de concentración plasmática-tiempo estuvo en la proporción 1:4:18, lo que sugiere saturación progresiva del metabolismo de primer paso.

Los dos enantiómeros de lercanidipino muestran un perfil de concentración plasmática similar. El tiempo hasta alcanzar el pico de concentración plasmática es el mismo y el AUC

son, en promedio, 1.2 veces más altas para el enantiómero (S); no obstante, la vida media de eliminación de los dos enantiómeros es esencialmente la misma. No se observó interconversión de enantiómeros in vivo.

El grado de fijación a las proteínas plasmáticas de lercanidipino excede 98%. Su distribución desde el plasma a los tejidos y órganos es rápida y amplia. Debido a que la concentración de proteínas plasmáticas está reducida en pacientes con disfunción hepática o renal grave, la fracción libre del medicamento puede incrementarse.

Tevardis[®] se metaboliza extensamente mediante el CYP3A4, no encontrándose vestigio alguno del fármaco en la orina o en heces. Tevardis[®] se transforma predominantemente en metabolitos inactivos y alrededor de 50% de la dosis se excreta por la orina.

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

Estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos han demostrado que lercanidipino presenta cierto grado de inhibición de las enzimas CYP3A4 y CYP2D6, en 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.

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.

Tevardis[®] debe tomarse antes de las comidas ya que su biodisponibilidad aumenta hasta 4 veces cuando se ingiere hasta dos horas después de una comida rica en grasas. En pacientes ancianos y en pacientes con disfunción renal o hepática leve a moderada, el comportamiento farmacocinético de lercanidipino fue similar al observado en el resto de los pacientes. Los pacientes con disfunción renal severa o dependientes de diálisis mostraron niveles más altos (alrededor de 70%) del medicamento. En pacientes con deterioro hepático moderado o grave, la biodisponibilidad sistemática de lercanidipino es probable que aumente ya que el fármaco se metaboliza en gran medida en el hígado.

VI. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquier dihidropiridina o a los componentes de la fórmula, embarazo y lactancia, mujeres en edad fértil a menos que se emplee un método anticonceptivo eficaz, en pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardiaca congestiva no tratada, angina de pecho inestable, disfunción renal o hepática severas y durante el primer mes tras un infarto del miocardio. No se recomienda el uso de Tevardis[®] en pacientes con disfunción hepática grave o en pacientes con disfunción renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). No se administre conjuntamente con inhibidores potentes de CYP3A4, ciclosporina y jugo de toronja.

VII. PRECAUCIONES GENERALES

Se debe tener cuidado al utilizar Tevardis[®] en pacientes con patología del seno cardiaco (si no tienen colocado un marcapaso). Si bien, estudios hemodinámicos controlados revelaron la ausencia de alteraciones en la función ventricular, se requiere tener cuidado en los 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 Tevardis[®] es una dihidropiridina con larga duración de acción, se debe tener precaución con este tipo de pacientes.

Uso en pacientes con disfunción 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 disfunción hepática y, en consecuencia, debe considerarse un ajuste de la dosis.

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

Un comprimido contiene 60 mg de lactosa y por tanto debe ser administrado con cuidado a pacientes con insuficiencia de lactasa, galactosemia o síndrome de mala absorción de glucosa/galactosa.

Aunque es poco probable que disminuya la capacidad del paciente para conducir o utilizar maquinaria, se debe tener precaución ya que puede producir mareo, astenia, fatiga y raramente somnolencia.

VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Los datos obtenidos sobre lercanidipino no proporcionan evidencia de un efecto teratogénico en la rata ni en el conejo y la función reproductora en la rata no se vio alterada. Sin embargo, puesto que no existe experiencia clínica con lercanidipino durante el embarazo y la lactancia y se ha comprobado que otras dihidropiridinas son teratógenas en animales, no se debe administrar Tevardis[®] durante el embarazo o a mujeres con capacidad de procrear a menos que empleen un método anticonceptivo eficaz. Debido a la elevada lipofilia de lercanidipino, es de esperar que pase a la leche materna. Por ello no se debe administrar a madres en periodo de lactancia.

IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Aproximadamente 1.8% de los pacientes tratados experimentaron reacciones adversas. Las reacciones con posible relación causal agrupadas según la clasificación de órganos de los sistemas MedDRA y clasificadas por frecuencia, poco frecuentes ($> 1/1,000 > 1/100$), raras ($1/10,000 > 1 > 1,000$), muy raras ($> 1/10,000$) son las siguientes.

Alteraciones del sistema inmune:	• Muy raras:	Hipersensibilidad
Alteraciones psiquiátricas:	• Raras:	Somnolencia.
Alteraciones del sistema nervioso:	• Poco frecuentes:	Dolor de cabeza, vértigo.
Alteraciones cardíacas:	• Poco frecuentes:	Taquicardia, palpitaciones.

	• Raras:	Angina de pecho.
Alteraciones vasculares:	• Poco frecuentes:	Rubor.
	• Muy raras:	Síncope
Alteraciones gastrointestinales:	• Raras:	Náuseas, dispepsia, diarrea, dolor abdominal, vómito.
Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo:	• Raras:	Erupción cutánea.
Alteraciones músculo esqueléticas y del tejido conjuntivo:	• Raras:	Mialgia.
Alteraciones renales y urinarias:	• Raras:	Poliuria.
Alteraciones generales y en el lugar de administración:	• Poco frecuentes:	Edema periférico.
	• Raras:	Astenia, fatiga.

En ensayos clínicos controlados, los efectos secundarios más comúnmente observados están relacionados con sus propiedades vasodilatadoras: rubor, edema periférico, palpitación, taquicardia, cefalea, mareo, astenia, vértigo. Otros efectos que no estuvieron claramente relacionados con el fármaco y que se presentaron en 1% de los pacientes fueron: fatiga, dispepsia, náuseas, vómito, dolor epigástrico y diarrea, poliuria, erupción cutánea, somnolencia y mialgia. En casos raros puede producirse hipotensión.

Después de la comercialización, muy raramente se han reportado informes espontáneos de las siguientes reacciones adversas (< 1/10,000): hipertrofia gingival, incremento reversible

de los niveles séricos de transaminasas hepáticas, hipotensión, frecuencia urinaria y dolor en el pecho.

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

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

X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Debe evitarse la co-prescripción de Tevardis[®] con inhibidores de CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, ritonavir, eritromicina, fluoxetina, troleandomicina, fenitoína, carbamacepina y rifampicina). Un estudio de interacción con un inhibidor potente de CYP3A4, ketoconazol, demostró un incremento considerable en los niveles plasmáticos de lercanidipino (un incremento 15 veces superior en el AUC y 8 veces superior en C_{máx} para el enantiómero S). Ciclosporina y lercanidipino no deben administrarse juntos. Se han observado niveles incrementados en plasma, tanto de lercanidipino como de ciclosporina, cuando se administran concomitantemente. Un estudio en jóvenes voluntarios sanos demostró que cuando la ciclosporina se administró 3 horas después de lercanidipino, los niveles plasmáticos de lercanidipino no variaban, mientras que el AUC de ciclosporina se incrementó en 27%. Sin embargo, la co-administración de Tevardis[®] con ciclosporina causó un incremento 3 veces superior de los niveles en plasma de lercanidipino y un incremento 21 veces superior del AUC de ciclosporina.

Lercanidipino no debe tomarse con jugo de toronja.

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

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 40%) y la tasa de absorción descendió (t_{máx} se retrasó de 1.75 a 3 horas). Las concentraciones de midazolam no variaron.

Se deberá tener precaución al prescribir Tevardis[®] conjuntamente con otros sustratos del CYP3A4, como terfenadina, astemizol, medicamentos antiarrítmicos clase III como amiodarona, quinidina.

La administración concomitante de Tevardis[®] con inductores de CYP3A4 como anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina) y rifampicina, se realizará con precaución dado que el efecto antihipertensivo puede reducirse y por lo tanto, la presión arterial deberá ser medida con mayor frecuencia.

Cuando se administró Tevardis[®] conjuntamente con metoprolol, un betabloqueador eliminado principalmente por vía hepática, la biodisponibilidad del metoprolol no se vio modificada mientras que la de lercanidipino se redujo en 50%. Este efecto puede ser debido a la reducción en el flujo sanguíneo hepático causado por betabloqueadores y por lo tanto, puede ocurrir con otros medicamentos de esta clase. En consecuencia, lercanidipino puede administrarse de forma segura con fármacos bloqueadores de receptores beta-adrenérgicos, pero se requerirá un ajuste de la dosis.

Un estudio de interacción con fluoxetina (inhibidor del CYP2D6 y CYP3A4) llevado a cabo en voluntarios sanos dentro del rango 65 ± 7 años 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.

La administración simultánea de 20 mg de lercanidipino en pacientes tratados crónicamente con β -metildigoxina no mostró evidencia de interacción farmacocinética. Voluntarios sanos tratados con digoxina seguida de una dosificación de 20 mg de lercanidipino en ayunas, mostraron un incremento medio (33%) en la $C_{m\acute{a}x}$ de digoxina, mientras que el AUC y la depuración renal no se modificaron sustancialmente. Los pacientes en tratamiento concomitante con digoxina deben ser observados cuidadosamente para controlar los signos de toxicidad por digoxina.

Cuando se administra simultánea y repetidamente 20 mg de Tevardis[®] con 40 mg de simvastatina, el AUC de lercanidipino no se modifica significativamente, mientras que el AUC de simvastatina se incrementa 56% y para su metabolito activo β -hidroxiácido en 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.

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

Tevardis[®] ha sido administrado de forma segura con diuréticos e inhibidores ECA

XI. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Existen informes sobre aumentos aislados y reversibles en las concentraciones séricas de transaminasas hepáticas. No se ha observado ningún otro patrón clínicamente significativo de anormalidades relacionadas con Tevardis[®].

Lercanidipino no parece influir de manera adversa sobre la concentración de glucosa en sangre ni sobre los niveles de lípidos en el suero.

XII. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Diferentes pruebas indican que 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 hay evidencia de efectos teratogénicos en ratas y conejos; sin embargo, en las ratas las dosis más elevadas de lercanidipino indujeron pérdidas de pre y posimplantación y un retraso en el desarrollo fetal. El clorhidrato 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.

XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Oral.

La dosis recomendada es de 10 mg por vía oral una vez al día por lo menos 15 minutos antes de las comidas. La dosis puede incrementarse 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 su efecto antihipertensivo máximo.

Los pacientes no controlados con un solo agente antihipertensivo pueden beneficiarse de la adición de Tevardis[®] a la terapia con un beta bloqueador (atenolol), un diurético (hidroclorotiazida) o un I-ECA (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 secundarios pueden incrementarse.

Uso en ancianos: Si bien 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.

Uso en niños: Dado que no existe experiencia clínica en pacientes menores de 18 años, actualmente no se recomienda su uso en niños.

Uso en pacientes con disfunción 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 disfunción hepática y, en consecuencia, debe considerarse un ajuste de la dosis.

No se recomienda el uso de Tevardis[®] en pacientes con disfunción hepática grave o en pacientes con disfunción renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min).

XIV. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

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

Al igual que con otras dihidropiridinas, se puede esperar que una sobredosis produzca vasodilatación periférica excesiva con una marcada hipotensión y taquicardia refleja. En caso de hipotensión grave, bradicardia y pérdida de conocimiento, podría resultar de ayuda un apoyo cardiovascular mediante la administración de atropina intravenosa para la bradicardia.

En vista del efecto farmacológico prolongado de lercanidipino, es esencial que el estado cardiovascular de los pacientes que tomen una sobredosis se controle durante al menos 24 horas. No se tiene información sobre el valor de la diálisis.

Debido a que el fármaco es altamente lipofílico es muy probable que sus concentraciones plasmáticas no sean una buena guía para determinar la duración del periodo de riesgo, y la diálisis puede no resultar eficaz.

XV. PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES

Caja de cartón con 10 y 30 tabletas de 10 mg

XVI. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 25°C

XVII. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo y la lactancia.

Literatura exclusiva para médicos.

Reporte las sospechas de reacción adversa a los correos:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx, safety.mexico@tevamexico.com



XVIII. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Hecho en Bulgaria por:

BALKANPHARMA DUPNITSA AD

3 Samokovsko Shosse Str.,

Dupnitsa, 2600, Bulgaria

Para:

Lemery S.A. de C.V.

Av. Santa Ana No. 65,

Col. Parque Industrial Lerma, C.P.52000,

Lerma de Villada, México, México

XIX. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA

Reg. No. 157M2018 SSA IV



**LÍNEA
CARDIOVASCULAR**