

## **RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI LERCANIDIPINA ATC C08CA13**

**(CARDIOVASC®, LERCADIP®, LERCANIDIPINA, ZANEDIP®)**

**Presentata da** Dott. Marino Ganadu Direttore S.C. Nefrologia e Dialisi P.O. Ozieri ASL 1 Sassari

**In data** marzo 2012

**Per le seguenti motivazioni (sintesi):**

*La lercanidipina cloridrato ha delle caratteristiche innovative dal punto di vista farmacodinamico rispetto ad altri farmaci dello stesso gruppo, in diversi studi ha mostrato una minor incidenza di edemi periferici, cefalea e flushing rispetto ad altri calcio antagonisti.*

### **1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

Le principali linee guida sulla gestione dell'ipertensione raccomandano l'inizio della terapia antipertensiva in tutti i pazienti con pressione arteriosa sistolica (PAS) di 140 mmHg o più e/o pressione arteriosa diastolica (PAD) di 90 mmHg o più, e di modulare la strategia terapeutica affinché questi pazienti abbiano una pressione arteriosa (PA) al di sotto di questi valori. Esse, inoltre, raccomandano che nei pazienti con diabete o con una storia di patologie cardiovascolari o renali, il trattamento con i farmaci venga iniziato ad un limite di PA più basso, e cioè per una PAS tra 130 e 139 mmHg e una PAD tra 85 e 90 mmHg, avendo come obiettivo il raggiungimento di valori di PAS/PAD <130/80 mmHg.

Le linee guida raccomandano l'uso di farmaci antipertensivi nei pazienti con ipertensione di grado 1 a basso o moderato rischio cardiovascolare, cioè quando la PA è tra 140 e 159 mmHg di PAS e/o tra 90 e 99 mmHg di PAD, dopo che il trattamento non farmacologico non è risultato efficace.

### **2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

Attualmente sono disponibili diverse classi di farmaci antipertensivi (diuretici tiazidici, beta-bloccanti, calcio-antagonisti, ACE-inibitori e gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina) che secondo le linee guida internazionali sono egualmente efficaci nel ridurre i valori pressori e di conseguenza gli eventi cardiovascolari.

Tali farmaci sono utilizzabili per l'inizio e per il mantenimento della terapia antipertensiva, sia in monoterapia sia in associazione.

### **3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE**

#### **Indicazioni**

La lercanidipina è indicata per il trattamento dell'ipertensione essenziale lieve moderata.

#### **Somministrazione**

La dose consigliata è di 10 mg una volta al giorno per via orale.

La dose può essere aumentata a 20 mg, in funzione della risposta individuale del paziente. L'aggiustamento della dose deve essere graduale poiché il massimo effetto antipertensivo si manifesta entro due settimane circa.

### **4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA**

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

L'effetto antipertensivo della lercanidipina è stato valutato in diversi studi clinici in pazienti con ipertensione essenziale di grado da lieve a moderato, in pazienti con ipertensione essenziale resistente e grave e in pazienti anziani (Tabella 1).

Tabella 1. Studi clinici in pazienti con ipertensione da lieve a moderata

Studio	Numero di pazienti	Età media in anni	Mg di trattamento	Durata in settimane	PAS/PAD medie al basale in mm Hg	Endpoint medio (SBP/DBP in mm Hg)
Barrios (2002) [15]	9.059	63	ler 10	12	160/95	141/83
Cafiero (1997) [9]	295	56	ler 10	48	162/99	150/90 136/80
Omboni (1998) [16]	243	51	placebo ler 2.5 ler 5 ler 10	4	155/99 154/98 155/99 156/99	150/95 147/89 145/91 144/90
Paterna (1997) [17]	50	52	ler 20–40 ler 10–20 bid	12	171/115 164/115	139/86 138/86
Policicchio (1997) [10]	130	57	ler 10 nif SR 20 bid	16	163/101 163/101	151/91 151/91
Millar-Craig (2003) [18]	222	71	ler 10h lac 2	16	172/86 171/86	148/81b 149/81b
Romito (2003) [11]	250	57	ler 10g fel 10 nif RM 30	8	155/99 155/99 155/99	141/87 138/85 142/86
De Giorgio (1999) [19]	20	57	ler 20 aml 10	8	162/101 166/104	141/88 152/94
Morisco (1997) [12]	204	53	ler 10g ate 50	16	157/100 157/100	138/75 138/74
Barbagallo (1997) [13]	109	58	ler 10c cap 25 bid	12	161/100 159/100	138/80 140/80
James (2002) [14]	465	55	ler 10 los 50	16	166/102 165/103	148/91 144/92

aml = amlodipina; ate = atenololo; cap = captopril; DBP = pressione diastolica; fel = felodipina; RM = rilascio modificato; lac = lercanidipina; ler = lercanidipina; los = losartan; nif SR = nifedipina slow-release; PAS = pressione arteriosa sistolica; PAD = pressione arteriosa diastolica.

Nello studio Cafiero, della durata di 12 mesi, sono stati arruolati 355 pazienti con ipertensione essenziale lieve-moderata (definita come valori di pressione diastolica compresi tra 95 e 115 mmHg). I pazienti sono stati

Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna

Commissione PTR c/o Via Roma 223 09123 – Cagliari -

Tel. 070-6065336 Fax: 070-6065459

Email: [san.segreteriaptr@regione.sardegna.it](mailto:san.segreteriaptr@regione.sardegna.it)

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

inizialmente trattati con una dose di 10 mg al giorno di lercanidipina, che è stata aumentata ogni 4 settimane fino a 30 mg al giorno nei pazienti non-responder (PAD > 90 mmHg o ridotto di <10 mm Hg). In caso di necessità, alla terapia con lercanidipina sono stati aggiunti un diuretico e un ACE-inibitore o un beta-bloccante.

Dopo 4 settimane di trattamento, la lercanidipina 10 mg al giorno ha prodotto una significativa riduzione di PAS e PAD, che ha portato a valori normalizzati di PAD in circa il 49% dei pazienti. Una percentuale di pazienti pari al 16% ha richiesto un aumento della dose fino a 30 mg e nel 3,4% la terapia in combinazione con altri farmaci antipertensivi. In totale, 60 partecipanti hanno interrotto il trattamento prematuramente, di cui 16 a causa di un evento avverso (cefalea, flushing, palpitazioni, edema alle caviglie).

La validità dei risultati di sicurezza dello studio è ridotta per via del fatto che sono stati esclusi i pazienti con patologie cardiovascolari. Rispetto ad altri calcio-antagonisti diidropiridinici, la lercanidipina somministrata alla dose di 10-20 mg/die ha dimostrato di essere ugualmente efficace nel ridurre PAS e PAD nei pazienti con ipertensione lieve-moderata.

Nello studio Policicchio, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, double-dummy, a gruppi paralleli, 130 pazienti di età compresa tra 18 e 70 anni con ipertensione essenziale lieve-moderata (PAD in posizione supina ≤ 115 millimetri Hg) hanno ricevuto 10 mg/die di lercanidipina o 20 mg due volte al giorno di nifedipina a rilascio prolungato per 4 settimane. Nei pazienti non-responder (PAD persistente > 90 mmHg) era permessa una dose doppia o l'aggiunta di idroclorotiazide 12,5 mg/giorno. La maggiore riduzione della pressione arteriosa è stata osservata dopo le prime 4 settimane di trattamento, quando i pazienti hanno ricevuto i farmaci in monoterapia al dosaggio più basso.

Nello studio Romito, multicentrico, in doppio cieco, a gruppi paralleli, sono stati confrontati gli effetti di 3 farmaci antipertensivi calcio antagonisti diidropiridinici su PA e frequenza cardiaca in 250 pazienti di 31-74 anni con ipertensione lieve-moderata (PAD > 95 mmHg e ≤ 109 mmHg). I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere una dose giornaliera di uno dei seguenti farmaci: lercanidipina 10 mg, felodipina 10 mg, nifedipina a rilascio modificato (GITS) 30 mg. Dopo 4 settimane di trattamento, i dosaggi sono stati raddoppiati nei pazienti non-responder (15,7% del gruppo di pazienti trattati con la lercanidipina, 1,3% del gruppo di felodipina, il 13,4% del gruppo di nifedipina). PAS e PAD sono significativamente diminuite in tutti i gruppi dopo 4 settimane di trattamento. Il numero di responder (PAS <140 mmHg e/o PAD <90 mmHg al termine del trattamento o con una riduzione della PAS del ≥ 20 mmHg e/o una riduzione della PAD ≥ 10 mmHg rispetto al basale) era simile tra i gruppi.

Complessivamente, i dati dello studio non hanno mostrato alcuna differenza di efficacia della lercanidipina rispetto agli altri calcio antagonisti diidropiridinici.

Nello studio Morisco, multicentrico, in doppio cieco, controllato, la lercanidipina è stata confrontata con l'atenololo per il trattamento dell'ipertensione lieve-moderata (PAD 95-115 mmHg, confermata in 2 misure diverse). In totale, 217 pazienti sono stati randomizzati e assegnati al braccio di trattamento con lercanidipina (10 mg/die) o atenololo (50 mg/die) per 4 settimane. La dose è stata raddoppiata nei pazienti non-responder (PAD > 90 mmHg o riduzione < 10 mmHg rispetto al basale) dopo 4 settimane di trattamento.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

È stata osservata una riduzione significativa di PAD e PAS in entrambi i gruppi di trattamento dopo 4 settimane ( $p < 0,01$ ). Circa il 65% dei pazienti nel gruppo di trattamento con lercanidipina e il 75% dei pazienti nel gruppo di trattamento con atenololo avevano una PA normale dopo 4 settimane di trattamento.

Entrambi i farmaci sono stati ben tollerati, anche se gli effetti avversi sono stati leggermente più frequenti nel gruppo trattato con la lercanidipina (10,2%) rispetto a quello dell'atenololo (7,2%).

La frequenza cardiaca è diminuita significativamente nel gruppo con atenololo, mentre la lercanidipina non ha avuto effetti in tal senso.

Lo studio Barbagallo Sangiorgi, multicentrico, randomizzato, della durata di 12 settimane, è stato condotto per valutare l'efficacia della lercanidipina rispetto al captopril. Sono stati arruolati 109 pazienti con ipertensione lieve-moderata (PAD 95-115 mmHg, confermata da 2 misure diverse) e assegnati al braccio di trattamento con la lercanidipina (10 mg/die) o al braccio di trattamento con il captopril (50 mg/die). È stata osservata una riduzione della PAD rispettivamente di 11,8 mmHg e 10,5 mmHg dopo 4 settimane nei gruppi di trattamento con lercanidipina e captopril. La PAS è risultata ridotta di 14,7 mmHg (gruppo lercanidipina) e 12,4 mmHg (gruppo captopril). La frequenza cardiaca è rimasta invariata in entrambi i gruppi.

Lo studio James, randomizzato, controllato, ha valutato gli effetti della lercanidipina 10 mg versus il losartan 50 mg per una durata di 16 settimane in 465 pazienti con ipertensione essenziale lieve-moderata. La percentuale di pazienti che hanno raggiunto valori normalizzati di PAD ( $\leq 90$  mm Hg) è stata del 71% nel gruppo di trattamento con lercanidipina e del 65% nel gruppo losartan ( $p = 0,214$ ). Non ci sono state differenze statisticamente significative nella percentuale di pazienti che hanno raggiunto una PAD normalizzata anche nell'analisi per sottogruppi di età media. L'evento avverso edema periferico è stato segnalato nel 3% del gruppo di trattamento con lercanidipina e nell'1% del gruppo con losartan.

Lo studio Barrios, osservazionale prospettico, multicentrico, in aperto, è stato condotto per valutare efficacia e tollerabilità nella pratica clinica quotidiana di lercanidipina somministrata alla dose 10 mg/die per 3 mesi in 9.059 pazienti con ipertensione essenziale di grado 1 o 2 (PAS 140-179 mmHg e/o PAD 90-109 mmHg). È stata osservata una riduzione significativa della pressione arteriosa media dopo 3 mesi.

Gli eventi avversi più frequenti sono stati: cefalea (2,9%), edema (1,2%) e flushing (1,1%), che sono stati tutti più evidenti nel primo mese di trattamento. Il 64% dei pazienti ha raggiunto una PAD inferiore a 90 mmHg e il 32% il totale controllo della pressione arteriosa ( $<140/90$  mmHg).

Pur trattandosi di uno studio osservazionale, i risultati sono molto simili a quelli osservati negli studi randomizzati e controllati.

Per Lercanidipina sono disponibili dati di confronto rispetto ad altri calcio antagonisti (nifedipina amlodipina, felodipina e verapamil) che mostrano come la riduzione di PA sia simile tra i vari farmaci. Allo stesso modo, sono disponibili dei confronti diretti con altri farmaci antipertensivi (captopril, atenololo, idroclorotiazide) che non mostrano differenza sostanziali in termini di efficacia.

Alcuni studi mostrano un vantaggio in termini tollerabilità di lercanidipina rispetto ad altri farmaci antipertensivi.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Tabella 2. Studi maggiori che hanno valutato tollerabilità ed efficacia della terapia con lercanidipina

Studio (anno)	N° paz.	Tipo di studio	Farmaci	Durata	Edema periferico (%)	Cefalea
ELLE Study (Elderly, 2003)	324	osservazionale	Lercanidipine 10 – 20 mg - Lacidipine 2 – 4 mg Nifedipine GITS 30 – 60 mg	24 set.	2,8 - 7,5 - 10,1	3 – 2 - 0
LEAD study (Adults, 2003)	250	randomizzato	Lercanidipine 10 – 20 mg Felodipine 10 – 20 mg Nifedipine GITS 30 – 60 mg	8 set.	5,5 - 13 - 6,6	4,6 - 13,6 - 6,6
LAURA study, 2006	3.175	In aperto	Lercanidipine 10 - 20 mg/day	6 mesi	5,1	3,3
TOLERANCE study, 2008	650	osservazionale	Lercanidipine 20 mg versus amlodipine 10 mg or nifedipine GITS 60 mg	2 mesi	39,7 - 57,3	25,4 - 41,6
Burnier, 2007	2.199	osservazionale	Lercanidipine 10/20 mg	2 mesi	0,6 - 3	
ELYPSE, 2002	9.059	osservazionale	Lercanidipine 10 mg	3 mesi	1,2	2,9
COHORT, 2002	828	randomizzato	Lercanidipine 10 – 20 mg versus amlodipine 5 – 10 mg versus lacidipine 2 – 4 mg	12 mesi	9 - 19 - 4	4,8 - 2,5 - 3,9

### 5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSIE INDICAZIONI

Le linee guida europee, nelle versioni del 2003 e del 2007 hanno esaminato i numerosi trials randomizzati sulla terapia antipertensiva, sia quelli che hanno confrontato un farmaco attivo verso un placebo, sia quelli che hanno confrontato tra loro regimi terapeutici basati su diversi farmaci. Le linee guida hanno concluso che i principali benefici dati dalla terapia dipendevano dalla riduzione dei valori pressori indipendentemente dal tipo di farmaco utilizzato.

Perciò i diuretici tiazidici, i beta-bloccanti, i calcioantagonisti, gli ACE-inibitori e gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina sono tutti in grado di abbassare adeguatamente i valori pressori e di ridurre in modo significativo ed importante gli eventi cardiovascolari. Ognuna di queste molecole è utilizzabile sia per l'inizio che per il mantenimento della terapia antiipertensiva, sia in monoterapia che in associazione.

Le linee guida europee concludono che le differenti classi di farmaci antipertensivi sono in grado di abbassare adeguatamente i valori pressori allo stesso modo e di ridurre in modo significativo il rischio di eventi cardiovascolari.

### 6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Sulla base dei dati di efficacia e sicurezza provenienti dagli studi clinici e dalle esperienze post-marketing la lercanidipina non ha mostrato un rapporto rischio/beneficio migliore degli altri calcio antagonisti diidropiridinici già presenti in commercio con la stessa indicazione.

Inoltre, la somministrazione di lercanidipina (ampiamente metabolizzata dalla isoforma CYP3A4 del citocromo P450) richiede particolare cautela in caso di concomitante assunzione di farmaci inibitori e induttori del CYP3A4 che potrebbero interagire con il suo metabolismo ed eliminazione.

Infine, le diverse controindicazioni assolute (ostruzione all'eiezione ventricolare sinistra, insufficienza cardiaca congestizia non trattata, angina pectoris instabile, alterazioni della funzionalità epatica o renale di grado severo, pregresso infarto del miocardio da meno di un mese) ne limitano l'uso e richiedono una selezione dei pazienti.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Farmaco	Costo confezione	Dose/die
Lercanidipina 28 cpr 10 mg	5,63 €	10 mg/die
Lercanidipina 28 cpr 20 mg	9,12 €	10 mg/die
Amlodipina 28 cpr 5 mg	3,74 €	5 mg/die
Amlodipina 14 cpr 10 mg	3,26 €	5 mg/die
Felodipina 14 cpr 10 mg RP	5,84 €	10 mg/die
Felodipina 28 cpr 5 mg RP	6,28 €	10 mg/die
Nicardipina 30 cps 40 mg RP	4,96 €	2 cps/die
Nicardipina 50 cps 20 mg RP	7,59 €	3 cps/die
Nisoldipina 24 cpr 10 mg	10,21 €	2 cpr/die

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☐ proposta di inserimento **accolta**
- ☒ proposta di inserimento **non accolta**
- ☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

### MOTIVAZIONI

Sulla base dei dati di efficacia e sicurezza provenienti dagli studi clinici e dalle esperienze post-marketing la lercanidipina non ha mostrato un rapporto rischio/beneficio superiore agli altri calcio antagonisti presenti in PTR per la stessa indicazione e non presenta vantaggi dal punto di vista economico

Si sottolinea inoltre che con lercanidipina si rende necessaria una particolare cautela in caso di assunzione concomitante di farmaci inibitori del CYP3A4 e sono presenti dei sottogruppi di pazienti che hanno una controindicazione assoluta.

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25: 1105-87.
2. Guidelines Sub-Committee. World Health Organization/International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151-83.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; 42: 1206-52.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

4. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, et al. American Heart Association Council for High Blood Pressure Research; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2007; 115: 2761-88.
5. Sanchez RA, Ayala M, Baglivo H, et al. Latin America Expert Group. Latin American Guidelines on Hypertension. *J Hypertens* 2009; 27: 905-22.
6. Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). *Hypertens Res* 2009; 32: 3-107.
7. Graham I, Atar D, Borch Johnsen K, Boysen G, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14 (Suppl 2): e1-e40.
8. Scheda tecnica Zanedip
9. Cafiero M, Giasi M. Long-term (12-month) treatment with lercanidipina in patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29(suppl 2):S45-9
10. Policicchio D, Magliocca R, Malliani A. Efficacy and tolerability of lercanidipine in patients with mild to moderate essential hypertension: a comparative study with slow-release nifedipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29(suppl 2):S31-5
11. Romito R, Pansini MI, Perticone F, Antonelli G, Pitzalis M, Rizzon P. Comparative effect of lercanidipine, felodipine and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: the Lercanidipine in Adults (LEAD) study. *J Clin Hypertens* 2003;5:249-53
12. Morisco C, Trimarco B. Efficacy and tolerability of lercanidipine in comparison to and in combination with atenolol in patients with mild to moderate hypertension in a double-blind controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29(suppl 2):S26-30.
13. Barbagallo Sangiorgi GB, Putignano E, Calcara L, Barbagallo M. Efficacy and tolerability of lercanidipine vs captopril in patients with mild to moderate hypertension in a double-blind controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29(suppl 2):S36-8.
14. James IGV, Jones A, Davies P. A randomised, double-blind, doubledummy comparison of the efficacy and tolerability of lercanidipina tablets and losartan tablets in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2002;16:605-10.
15. Barrios V, Navarro A, Esteras A, et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE study. *Blood Pressure* 2002;11:95-100



## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

16. Omboni S, Zanchetti A. Antihypertensive efficacy of lercanidipine at 2.5, 5, and 10 mg in mild to moderate essential hypertensives assessed by clinic and ambulatory blood pressure measurements. *J Hypertens* 1998;16:1831-88.
17. Paterna S, Licata S, Arnone C, Cottone C, Corrao S, Licata G. Lercanidipine in two different dosage regimens as a sole treatment for severe essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29(suppl 2):S50-3.
18. Millar-Craig M, Shaffu B, Greenough A, Mitchell A, McDonald C. Lercanidipine vs lacidipine in isolated systolic hypertension. *J Hum Hypertens* 2003;17:799-806.
19. De Giorgio LA, Orlandini F, Malasoma P, Zappa A. Double-blind crossover study of lercanidipine versus amlodipine in the treatment of mild to moderate essential hypertension. *Curr Ther Res* 1999;60:511-20.
20. Guidelines Committee. European Society of Hypertension -European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
21. Beckey C, Lundy A, Lutfi N. Lercanidipine in the treatment of hypertension. *Ann Pharmacother*. 2007 Mar;41(3):465-73. Epub 2007 Mar 6.
22. Bang LM, Chapman TM, Goa KL. Lercanidipine: a review of its efficacy in the management of hypertension. *Drugs*. 2003;63(22):2449-72.
23. Cherubini A, Fabris F, Ferrari E, et al. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients : the ELderly and Lercanidipine (ELLE) study. *Arch Gerontol Geriatr* 2003;37:203-12 10.
24. Barrios V, Escobar C, Navarro A, et al: LAURA Investigators. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: The LAURA study. *Int J Clin Pract* 2006;60(11):1364-70
25. Barrios V, Escobar C, de la Figuera M, et al. Tolerability of high doses of lercanidipine versus high doses of other dihydropyridines in daily clinical practice: the TOLERANCE study. *Cardiovasc Ther* 2008;26:2-9 15.
26. Burnier M, Gasser UE. Efficacy and tolerability of lercanidipine in patients with hypertension: results of a Phase IV study in general practice. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(14):2215-23 14.
27. Barrios V, Escobar C, de la Figuera M, et al. Tolerability of high doses of lercanidipine versus high doses of other dihydropyridines in daily clinical practice: the TOLERANCE study. *Cardiovasc Ther* 2008;26:2-9 15.
28. Leonetti G, Magnani B, Pessina AC, et al.; COHORT Study Group. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens* 2002;15:932-40 12.