

ZANIDIP[®]

Apsen Farmacêutica S.A.
Comprimido Revestido
10 e 20 mg



ZANIDIP®
cloridrato de lercanidipino

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos 10 mg: embalagens contendo 20 ou 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos 20 mg: embalagens contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 10 mg contém:

cloridrato de lercanidipino..... 10 mg (correspondente a 9,4 mg de lercanidipino)

excipientes q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, talco, dióxido de titânio, macrogol, óxido de ferro amarelo.

Cada comprimido revestido de 20 mg contém:

cloridrato de lercanidipino..... 20 mg (correspondente a 18,8 mg de lercanidipino)

excipientes q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, talco, dióxido de titânio, macrogol, óxido de ferro vermelho.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ZANIDIP® é indicado para o tratamento de hipertensão essencial leve a moderada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

ZANIDIP® apresenta umas das maiores relações vale-pico da classe. A utilização da relação vale-pico foi recomendada pelo FDA para quantificar a duração e a homogeneidade do efeito anti-hipertensivo (1). Atualmente, este parâmetro aparece na maioria dos estudos de farmacocinética e é usualmente calculado utilizando os valores de PA obtidos nas 24 horas de monitoração contínua. ZANIDIP® apresenta relação vale-pico superior a 80% (1).

A homogeneidade desse efeito anti-hipertensivo foi avaliada por Ambrosioni e colaboradores em um estudo com MAPA, no qual a administração de 10 ou 20 mg, em tomada única diária, promoveu redução efetiva e mantida da pressão arterial durante as 24 horas, sem a ocorrência de taquicardia reflexa (2).



Quando se observa a elevada porcentagem de respondedores, conclui-se que graças a sua estrutura molecular diferenciada, alta seletividade vascular e uma das maiores relações vale-pico da classe, ZANIDIP[®] é eficaz em dose única diária e mantém esta elevada eficácia a longo prazo (2, 3). A dose de 10 mg é eficaz para a grande maioria dos pacientes, com tolerabilidade semelhante ao placebo. Entretanto, na necessidade de titulação da dose, ZANIDIP[®] 20 mg apresenta o efeito anti-hipertensivo adicional necessário, mantendo a excelente tolerabilidade (2, 3, 4).

Quando ZANIDIP[®] foi comparado aos demais diidropiridínicos, demonstrou a mesma eficácia anti-hipertensiva (5). No estudo comparativo de Borghi e colaboradores, os pacientes que faziam uso de outros diidropiridínicos tradicionais (anlodipino, nifedipino Oros, nitrendipino e felodipino) e iniciaram o tratamento com ZANIDIP[®], mantiveram o mesmo controle pressórico, mesmo quando retornaram ao uso do outro antagonista de cálcio (5).

A eficácia anti-hipertensiva de ZANIDIP[®] foi demonstrada em diversos estudos comparativos contra placebo e terapias convencionais. Estes estudos comprovaram a eficácia de ZANIDIP[®] utilizado uma vez ao dia e demonstraram uma tolerabilidade superior aos antagonistas de cálcio tradicionais (4, 5, 6, 7).

O estudo coorte, multicêntrico, duplo-cego, randomizado, avaliou a eficácia e a tolerabilidade do lercanidipino, comparado ao anlodipino e lacidipino em 828 pacientes hipertensos, de ambos os sexos, com idades de 60 anos ou mais. Estes pacientes foram randomizados em grupos para receber lercanidipino 10-20 mg/dia, anlodipino 5-10 mg/dia ou lacidipino 2-4 mg/dia. O tratamento foi mantido por no mínimo de 6 semanas e no máximo 2 anos. Após 6 meses de terapêutica, a eficácia anti-hipertensiva não apresentou qualquer diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos (4).

No estudo Challenge, estudo aberto que comparou a eficácia e tolerabilidade de diversos diidropiridínicos em hipertensos ambulatoriais (pacientes na “vida real”), a terapêutica inicial (anlodipino, felodipino, nitrendipino ou nifedipino Oros) era substituída por ZANIDIP[®] 10 mg. Se após 2 semanas, os pacientes mantivessem níveis de PAS >140 mmHg e/ou PAD > 90 mmHg, aumentava-se a dose para 20 mg e o tratamento era então mantido por mais 2 semanas, totalizando 4 semanas de tratamento com ZANIDIP[®]. Na quarta semana, os pacientes retornavam para a terapêutica inicial e então, após 8 semanas de tratamento, avaliava-se a eficácia e tolerabilidade destes pacientes antes e após a utilização de ZANIDIP[®]. Os resultados desse estudo demonstraram que o tratamento com ZANIDIP[®] esteve associado a uma incidência significativamente menor de efeitos adversos, porém manteve a mesma eficácia anti-hipertensiva, mesmo após a reintrodução da terapêutica inicial com o outro diidropiridínico e sem nenhum efeito significativo na frequência cardíaca (5).

Quando ZANIDIP[®] foi comparado ao nifedipino Oros, numa população de hipertensos entre 36 e 70 anos, observou-se uma redução equipotente da pressão arterial sistólica e diastólica, que foi mantida durante todo o tratamento (7).

O tratamento em monoterapia com ZANIDIP[®] 10 ou 20 mg, demonstrou uma redução significativa da pressão arterial durante 8 semanas de tratamento e o comportamento da mesma após a reintrodução do placebo por mais 4 semanas. O tratamento com ZANIDIP[®] não exerceu efeitos negativos sobre a



homeostase de glicose (8).

Em outro estudo prospectivo, multicêntrico, aberto e não comparativo com 2.793 pacientes com hipertensão leve a moderada, ZANIDIP[®] demonstrou excelente eficácia e tolerabilidade, que não foi significativamente afetada em pacientes com sobrepeso ou obesos ou ainda naqueles com maior porcentagem de gordura corporal. O bom perfil de tolerabilidade implica numa baixa taxa de abandono

do tratamento, indicando a satisfatória adesão do paciente. Além disso, este estudo também demonstrou a tolerabilidade de ZANIDIP[®] em pacientes acima de 65 anos e em pacientes com diabetes tipo 2 (9).

Para comparar a eficácia anti-hipertensiva e a segurança de ZANIDIP[®] comparado ao lacidipino e nifedipino Oros em pacientes hipertensos leves a moderados, com 65 anos ou mais, foi conduzido um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, de grupos paralelos com 324 pacientes. A PAS e PAD diminuíram significativamente na semana 2 e continuaram a diminuir após 8 e 16 semanas de tratamento ativo em todos os três grupos. O efeito anti-hipertensivo de ZANIDIP[®] foi comparável ao do nifedipino Oros e melhor do que o do lacidipino. A incidência de reações adversas foi menor no grupo do ZANIDIP[®] principalmente devido à incidência significativamente menor de edema (10).

A análise dos estudos clínicos conduzidos para validar as indicações terapêuticas demonstrou, num pequeno estudo não controlado, randomizado, realizado com pacientes com hipertensão grave (média da pressão sanguínea diastólica de $114,5 \pm 3,7$ mmHg) mostrou que a pressão sanguínea foi normalizada em 40% dos 25 pacientes que recebiam 20 mg/dia de ZANIDIP[®] e em 56% dos 25 pacientes que recebiam diariamente 10 mg duas vezes ao dia de ZANIDIP[®] (11). Num outro estudo, duplo-cego, randomizado, controlado versus placebo em pacientes com hipertensão sistólica isolada, ZANIDIP[®] foi eficaz em reduzir a pressão sanguínea sistólica de valores iniciais médios de $172,6 \pm 5,6$ mmHg para $140,2 \pm 8,7$ mmHg (12).

Referências Bibliográficas:

- 1- Macchiarulo C et al. Antihypertensive effects of six calcium antagonists: evidence from fourier analyses of 24-hour blood pressure recordings. *Curr Ther Res* 2001; 62(4):236.
- 2- Ambrosioni E et al. Activity of Lercanidipine administered in single and repeated doses once daily as monitored over 24 hours in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (suppl 2): S16.
- 3- Circo A. Active dose findings for Lercanidipine in a double blind, placebo-controlled design in patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (suppl 2):S21.
- 4- Leonetti G et al. Tolerability of long term treatment with Lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *AJH* 2002;15:932.
- 5- Borghi C et al. Improved tolerability of the dihydropyridine calcium-channel antagonist Lercanidipine: the Lercanidipine challenge trial. *Blood Press* 2003; 12 (suppl 1):14.
- 6- Barrios V, Navarro A, Esteras A et al.; Investigators of ELYPSE Study (Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad). Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE study. *Blood Press* 2002; 11: 95–100.



- 7- Fogari R et al. Comparative effect of lercanidipine and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on ankle volume and subcutaneous interstitial pressure in hypertensive patients: a double-blind, randomized, parallel-group study. *Curr Ther Res* 2000;61:850.
- 8- Viviani GL et al. Lercanidipine in type II diabetic patients with mild to moderate arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 40: 133.
- 9- Barrios V. on behalf of LERZAMIG Investigators: The effectiveness and tolerability of Lercanidipine is independent of body mass index or body fat percent. The LERZAMIG study. *Br J Cardiol*, 13: 434-440, 2006.
- 10- 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*, 37:203-212, 2003.
- 11- Meredith P.A. Lercanidipine: a novel lipophilic dihydropyridine calcium antagonist with long duration of action and high vascular selectivity. *Exp. Opin. Invest. Drugs* 1999;8 (7): 1043-1062).
- 12- Barbagallo Sangiorgi G. A study of the efficacy and tolerability of lercanidipine as sole treatment in elderly patients with isolated systolic hypertension. A multi-center double blind comparison with placebo. *Aging Clin. Exp. Res.* - Vol. 12, N.5 Pag.375-79.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas: o cloridrato de lercanidipino, princípio ativo deste medicamento, pertence ao grupo farmacoterapêutico dos bloqueadores seletivos do canal de cálcio. O lercanidipino é um antagonista do cálcio do grupo das diidropiridinas que inibe o influxo transmembrana do íon cálcio no interior dos músculos cardíaco e liso vascular. O mecanismo de ação anti-hipertensiva do lercanidipino deve-se ao seu efeito relaxante direto na musculatura vascular lisa, reduzindo, desta maneira, a resistência periférica total. Apesar da sua curta meia-vida plasmática, o lercanidipino é dotado de prolongada ação anti-hipertensiva, devido ao seu alto coeficiente de partição na membrana bi-lipídica das células musculares dos vasos sanguíneos, e é destituído de efeito inotrópico negativo devido a sua alta seletividade vascular. Uma vez que a vasodilatação induzida pelo ZANIDIP[®] é gradual no começo, hipotensão aguda com taquicardia reflexa foi raramente observada em pacientes hipertensos.

Assim como outras 1,4-diidropiridinas assimétricas, a ação anti-hipertensiva do lercanidipino deve-se, principalmente, ao seu enantiômero (S).

Propriedades Farmacocinéticas: ZANIDIP[®] é completamente absorvido após administração oral de 10-20 mg, e os picos plasmáticos são, respectivamente, 3,30 ng/mL ± 2,09 e 7,66 ng/mL ± 5,90, e ocorrem entre 1,5 a 3 horas após a administração. Os dois enantiômeros de lercanidipino mostram um perfil similar de níveis plasmáticos: o tempo para alcançar o pico da concentração plasmática é o mesmo, o pico da concentração plasmática e área sob a curva (AUC) são, em média, 1,2 vezes mais alto para o enantiômero (S) e a meia-vida de eliminação dos dois enantiômeros é essencialmente a mesma. Nenhuma interconversão



“in vivo” dos enantiômeros foi observada. Devido ao alto metabolismo de primeira passagem, a biodisponibilidade absoluta de ZANIDIP® administrado oralmente, após a alimentação, a pacientes saudáveis, é cerca de 10%, entretanto ela é reduzida a 1/3 quando a administração ocorre em jejum. A disponibilidade por via oral do lercanidipino aumenta 4 vezes quando este é ingerido em um período de até 2 horas após uma refeição com alto teor de gordura. A distribuição plasmática para os tecidos e órgãos é ampla e rápida. A taxa de ligação às proteínas plasmáticas do lercanidipino é superior a 98%. Como o nível destas proteínas apresenta-se reduzido em pacientes com grave insuficiência renal ou hepática, a fração livre de lercanidipino nestes pacientes pode estar aumentada. O lercanidipino é amplamente metabolizado no fígado, pela CYP3A4. O fármaco inalterado não é encontrado na urina ou nas fezes. O lercanidipino é, predominantemente, convertido a metabólitos inativos, dos quais cerca de 50% são excretados na urina. Experimentos “in vitro” com microsomas hepáticos humanos demonstraram que lercanidipino apresenta vários graus de inibição de CYP3A4 e CYP2D6, nas concentrações de 160 e 40 vezes, respectivamente, mais altas que aquelas atingidas do pico plasmático depois de doses de 20 mg. Além disso, estudos de interação em humanos mostraram que lercanidipino não modificou os níveis plasmáticos de midazolam, um substrato típico de CYP3A4, ou de metoprolol, um substrato típico de CYP2D6. Entretanto, inibição da biotransformação de fármacos metabolizados por CYP3A4 e CYP2D6 devido ao ZANIDIP® não é esperada em doses terapêuticas. A meia-vida de eliminação média final de 8-10 horas foi calculada e a atividade terapêutica dura por 24 horas devido ao alto grau de ligação às membranas lipídicas. Não se observou o acúmulo de lercanidipino após administrações repetidas. A administração oral de ZANIDIP® leva a níveis plasmáticos de lercanidipino indiretamente proporcionais à dose (cinética não linear). Após a administração de 10, 20 ou 40 mg de lercanidipino, os picos de concentração plasmática observadas foram na proporção de 1:3:8 e as áreas das curvas de concentração plasmática versus tempo, na proporção de 1:4:18, sugerindo uma progressiva saturação do metabolismo de primeira passagem. Consequentemente, a disponibilidade da droga aumenta com a elevação da dose. Em pacientes idosos ou portadores de insuficiência renal ou hepática leve ou moderada, o perfil farmacocinético do lercanidipino mostrou-se similar ao observado na população geral de pacientes.

Pacientes com insuficiência renal grave ou dependente de diálise apresentaram níveis mais elevados do fármaco (cerca de 70%). Em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave é provável que ocorra o aumento da biodisponibilidade sistêmica de lercanidipino, pois este, em condições normais, é extensivamente metabolizado pelo fígado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ZANIDIP® é contraindicado à pacientes com hipersensibilidade a substância ativa, a qualquer diidropiridinas ou a qualquer componente da formulação. Não deve ser utilizado na gravidez e lactação, em mulheres em idade fértil, a não ser que estejam utilizando algum método contraceptivo eficaz. Também é contraindicado em pacientes com obstrução das vias de saída do ventrículo esquerdo, angina pectoris instável ou recente (um mês) após a ocorrência de infarto do miocárdio, grave insuficiência renal (TFG <



30 mL/min), incluindo pacientes sob hemodiálise; ou grave insuficiência hepática, insuficiência cardíaca congestiva não tratada. A coadministração com inibidores fortes de CYP3A4, ciclosporina e toranja ou suco de toranja (grapefruit) também é contraindicada (vide “Interações Medicamentosas”).

Este medicamento contém LACTOSE.

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Síndrome do seio enfermo: deve-se ter cuidado especial quando ZANIDIP® é utilizado em pacientes com síndrome do seio enfermo (se não houver um marca-passo in situ).
- Disfunção do ventrículo esquerdo: embora estudos de controle hemodinâmico tenham revelado que lercanidipino não é prejudicial às funções ventriculares, pacientes com disfunção do ventrículo esquerdo requerem atenção especial.
- Doenças cardíacas isquêmicas: foi sugerido que a utilização das diidropiridinas de curta ação pode estar associada com o aumento do risco cardiovascular em pacientes com doenças cardíacas isquêmicas. Apesar de ZANIDIP® possuir ação de longa duração, é solicitada precaução nestes pacientes. Algumas diidropiridinas podem raramente conduzir a dor precordial ou angina pectoris. Muito raramente pacientes com angina pectoris preexistente podem apresentar aumento na frequência, duração ou gravidade destes ataques. Casos isolados de infarto do miocárdio podem ser observados (vide “Reações Adversas”).
- Lactose: cada comprimido de ZANIDIP® de 10 mg e 20 mg contém, respectivamente, 30 mg e 60 mg de lactose e, portanto, não devem ser administrados em pacientes raros com problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência total de lactase LAPP, galactosemia ou síndrome da má absorção de glicose/galactose.
- Efeitos sobre a habilidade para dirigir veículos e/ou operar máquinas: o ZANIDIP® apresenta pouca influência sobre a habilidade para dirigir veículos e/ou operar máquinas. Porém, deve-se tomar cuidado, uma vez que podem ocorrer tontura, astenia, fadiga e, em raros casos, sonolência.
- Uso em crianças: a segurança e eficácia do lercanidipino não foram demonstradas em crianças.



- Uso em pacientes com insuficiência hepática ou renal: cuidados especiais devem ser necessários quando o tratamento é iniciado em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática. Entretanto, o esquema de dosagem geralmente recomendado de 10 mg diários, pode ser tolerado um aumento para 20 mg diários deve ser introduzido com cuidado. O efeito anti-hipertensivo pode ser intensificado em pacientes com insuficiência hepática moderada e, conseqüentemente, um ajuste na dose deve ser considerado. O uso de ZANIDIP® é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave ou com insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min), incluindo pacientes sob hemodiálise e diálise peritoneal.
- Diálise peritoneal: o lercanidipino foi associado ao desenvolvimento de efluente peritoneal turvo em pacientes sob diálise peritoneal. A turbidez é devido a uma maior concentração de triglicérides no efluente peritoneal. Embora o mecanismo seja desconhecido, a turbidez tende a se resolver logo após a retirada do lercanidipino. Esta é uma importante associação para ter conhecimento, de que o efluente peritoneal turvo pode ser confundido com peritonite infecciosa com uma conseqüente hospitalização desnecessária e administração empírica de antibióticos.
- Indutores de CYP3A4: indutores de CYP3A4 como os anticonvulsivantes (por exemplo, fenitoína, carbamazepina) e rifampicina podem reduzir os níveis plasmáticos de lercanidipino e, portanto, a eficácia deste pode ser menor do que esperada (vide “Interações Medicamentosas”).
- Álcool: o álcool deve ser evitado, uma vez que este pode potencializar os efeitos dos medicamentos anti-hipertensivos vasodilatadores (vide “Interações Medicamentosas”).
- Gravidez e lactação: Não há dados sobre o uso de lercanidipino em mulheres grávidas. Estudos em animais não demonstraram efeitos teratogênicos, porém estes efeitos foram observados com outros compostos diidropiridínicos. ZANIDIP® não é recomendado durante a gestação e em mulheres férteis não utilizando contracepção. Não é conhecido o quanto de lercanidipino ou dos metabólitos são excretados no leite materno, desta forma o uso de ZANIDIP® não é recomendado durante a lactação.
- Fertilidade: Não existem dados clínicos disponíveis sobre o uso de lercanidipino. Alterações bioquímicas reversíveis na cabeça dos espermatozoides que podem prejudicar a fecundação foram relatadas em alguns pacientes tratados com bloqueadores de canal. Nos casos em que a fertilização “in vitro” repetida não é bem-sucedida e onde outra explicação não pode ser encontrada, a possibilidade de bloqueadores dos canais de cálcio como a causa deve ser considerada.
- Uso em idosos: embora as informações sobre a farmacocinética e a experiência clínica sugiram que não é necessário um ajuste da dose diária, deve-se tomar um cuidado especial ao iniciar o tratamento em idosos.



Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Uso concomitantes contraindicados

- Inibidores da CYP3A4: pelo fato do lercanidipino ser metabolizado pela enzima CYP3A4, administração em conjunto com inibidores e indutores de CYP3A4 pode fazer com que ocorra interação com o metabolismo e eliminação do lercanidipino. Um estudo de interações com um forte inibidor da CYP3A4, o cetoconazol, mostrou um aumento considerável dos níveis plasmáticos de lercanidipino (aumento de 15 vezes da AUC e de 8 vezes de C_{máx} para S-lercanidipino).

A coadministração do lercanidipino com inibidores do CYP3A4 deve ser evitada (por exemplo, o cetoconazol, itraconazol, ritonavir, eritromicina, troleandomicina, claritromicina) (vide “Contraindicações”).

- Ciclosporina: a ciclosporina e o lercanidipino não devem ser administrados juntamente (vide “Contraindicações”). Neste caso, observa-se aumento dos níveis plasmáticos tanto da ciclosporina como do lercanidipino. Um estudo com voluntários jovens e saudáveis mostrou que quando a ciclosporina foi administrada 3 horas após a administração de ZANIDIP[®], os níveis plasmáticos de lercanidipino não foram alterados, enquanto que a AUC da ciclosporina foi aumentada em 27%. Contudo, a coadministração de ZANIDIP[®] com ciclosporina causou um aumento de 3 vezes nos níveis plasmáticos de lercanidipino e um aumento de 21% da AUC de ciclosporina.

- Toranja ou suco de toranja (grapefruit): o lercanidipino não deve ser ingerido com suco de toranja (grapefruit) (vide “Contraindicações”). Como ocorre com outras diidropiridinas, o metabolismo do lercanidipino é sensível à toranja ou ao suco, com consequente aumento na disponibilidade sistêmica e do efeito hipotensivo.

Usos concomitantes não recomendados

- Indutores de CYP3A4: a coadministração de ZANIDIP[®] com indutores de CYP3A4 como os anticonvulsivantes (por exemplo, fenitoína, fenobarbital e carbamazepina) e rifampicina, devem ser introduzidos com cautela uma vez que os efeitos anti-hipertensivos podem estar reduzidos e a pressão sanguínea deve ser monitorada mais frequentemente que o habitual (vide “Advertências e Precauções”).

- Álcool: o álcool deve ser evitado, uma vez que este pode potencializar os efeitos dos medicamentos anti-hipertensivos vasodilatadores (vide “Advertências e Precauções”).

Precauções incluindo ajuste na dose



- Substratos de CYP3A4: deve-se ter precaução quando ZANIDIP® é prescrito juntamente com outrossubstratos da CYP3A4, como terfenadina, astemizol, fármacos antiarrítmicos da classe III como amiodarona, quinidina e sotalol.
- Midazolam: quando ZANIDIP® foi administrado na dose de 20 mg juntamente com midazolam em voluntários idosos, a absorção de lercanidipino aumentou (em cerca de 40%) e a taxa de absorção diminuiu ($t_{máx}$ foi retardado de 1,75 para 3 horas). As concentrações de midazolam não foram modificadas.
- Metoprolol: quando ZANIDIP® foi administrado juntamente com metoprolol, um beta-bloqueador eliminado principalmente pelo fígado, a biodisponibilidade deste não foi alcançada enquanto que a do lercanidipino foi reduzida em cerca de 50%. Este efeito deve ser devido à redução do fluxo sanguíneo causado pelos betabloqueadores e deve conseqüentemente ocorrer com outros medicamentos desta classe. Conseqüentemente, o lercanidipino pode ser administrado com segurança com medicamentos bloqueadores beta-adrenoceptoras, mas o ajuste da dose deve ser necessário.
- Digoxina: a coadministração de 20 mg de lercanidipino em pacientes cronicamente tratados com beta-metildigoxina não mostrou evidência de interação farmacocinética. Entretanto, observou-se um aumento médio de 33% na $C_{máx}$ da digoxina, enquanto que o “clearance” renal e AUC não foram significativamente modificados. Pacientes em tratamentos concomitantes com digoxina devem ser monitorados clinicamente e rigorosamente pelos sinais de toxicidade de digoxina.

Uso concomitante com outros medicamentos

- Fluoxetina: um estudo de interação com fluoxetina (um inibidor de CYP2D6 e CYP3A4), conduzido em voluntários entre 65 ± 7 anos, não mostrou nenhuma modificação clínica significativa da farmacocinética de lercanidipino.
- Cimetidina: a administração concomitante de doses de 800 mg diária de cimetidina não causou modificações significativas nos níveis plasmáticos de lercanidipino, mas é necessário cuidado com altas doses uma vez que a biodisponibilidade e o efeito hipotensivo de lercanidipino pode estar aumentado.
- Sinvastatina: quando uma dose de 20 mg de ZANIDIP® foi repetidamente coadministrado com 40 mg desinvastatina, a AUC de lercanidipino não foi significativamente modificada, enquanto que a AUC de sinvastatina aumentou em cerca de 56% e do seu metabólito ativo, o beta-hidroxiácido, em cerca de 28%. É improvável que estas mudanças sejam de importância clínica. Nenhuma interação é esperada quando o lercanidipino é administrado pela manhã e a sinvastatina à noite, como indicado para cada fármaco.
- Varfarina: a coadministração de 20 mg de lercanidipino em voluntários sadios em jejum não altera



afarmacocinética de varfarina.

- Diuréticos e inibidores da ECA: ZANIDIP® tem sido administrado com segurança com diuréticos e inibidores da enzima conversora de angiotensina.
- Outros medicamentos que interferem na pressão sanguínea: como todos os medicamentos anti-hipertensivos, pode-se observar um aumento dos efeitos hipotensivos quando o lercanidipino é administrado com outros medicamentos os quais afetam a pressão arterial, tais como, alfabloqueadores para tratamento de sintomas urinários, antidepressivos tricíclicos e neurolépticos. Pelo contrário, uma redução do efeito hipotensivo pode ser observada com o uso concomitante de corticosteroides.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ZANIDIP® deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

ZANIDIP® 10 mg: comprimido revestido, circular, amarelo claro, convexo e liso nas duas faces.

ZANIDIP® 20 mg: comprimido revestido, circular, rosa, convexo e liso nas duas faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Via oral

A posologia recomendada é de 10 mg, uma vez ao dia, pelo menos 15 minutos antes das refeições, podendo ser aumentada para 20 mg, dependendo da resposta individual do paciente. O ajuste na dose deve ser feito gradualmente, pois pode levar cerca de 2 semanas antes que o efeito anti-hipertensivo máximo seja atingido. A dose deve ser administrada sempre no mesmo horário, preferencialmente pela manhã pelo menos 15 minutos antes do café da manhã, porque refeições muito gordurosas aumentam significativamente o nível sanguíneo do lercanidipino.

Alguns indivíduos, que não foram adequadamente controlados com um único agente anti-hipertensivo, podem ser beneficiados com a adição de ZANIDIP® ao tratamento com uma droga beta-bloqueadora (atenolol), um diurético (hidroclorotiazida) ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (captopril ou enalapril). Uma vez que a curva dose-resposta tem uma inclinação acentuada com platô entre as doses de 20 e 30 mg, é improvável que a eficácia do medicamento seja melhorada com a utilização de doses



maiores; ao passo que a probabilidade do aparecimento de efeitos colaterais pode aumentar.

- Uso em idosos: embora os dados farmacocinéticos e a experiência clínica sugiram que não é necessário nenhum ajuste da dose diária, deve-se ter um cuidado especial ao iniciar o tratamento em idosos.
- Uso em crianças: como não existe experiência clínica em pacientes menores de 18 anos, o uso em crianças não é recomendado.

- MODO DE USAR

ZANIDIP[®] é um bloqueador do canal de cálcio usado em tratamento de hipertensão e deve ser administrado oralmente sempre no mesmo horário, preferencialmente pela manhã pelo menos 15 minutos antes do café da manhã. Os comprimidos deverão ser engolidos preferencialmente com um pouco de água.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A segurança do lercanidipino na dose de 10-20 mg uma vez ao dia, foi avaliada em estudos clínicos duplo-cegos e controlados com placebo (com 1.200 pacientes que receberam o lercanidipino, e 603 pacientes que receberam placebo) e estudos clínicos de longo prazo ativo-controlados, e não controlados, num total de 3.676 pacientes hipertensos que receberam o lercanidipino.

As reações adversas mais comuns, relatadas nos estudos clínicos e na experiência pós-comercialização foram: edema periférico, dor de cabeça, rubor, taquicardia e palpitações.

Lista tabulada de eventos adversos

Na tabela a seguir, as reações adversas relatadas nos estudos clínicos e na experiência global de pós-comercialização para a qual existe uma relação causal razoável, são listadas de acordo com a Classe de Sistema de Órgão MedDRA: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$), desconhecida (não pode ser estimada à partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas observadas são apresentadas em ordem decrescente de seriedade.

Tabela 1: Tabela de eventos adversos apresentados em ordem decrescente de seriedade.

Classe de Sistema de Órgão (MedDRA)	Comum	Incomum	Rara	Desconhecida
Distúrbios do Sistema Imunológico	-	-	Hipersensibilidade	-
Distúrbios do Sistema Nervoso	Cefaleia	Tontura	Sonolência, Síncope	-
Distúrbios Cardíacos	Taquicardia, Palpitação	-	Angina pectoris	-
Distúrbio Vasculares	Rubor	Hipotensão	-	-



Distúrbios Gastrointestinais	-	Dispneia, Náusea, Dor abdominal superior	Vômito, Diarreia	Hipertrofia gengival ¹ , Efluente peritoneal turvo ¹
Distúrbios Hepatobiliares	-	-	-	Aumento da transaminase sérica ¹
Distúrbios da Pele e dos Tecidos Subcutâneos	-	“Rash”, Prurido	Urticária	Angioedema ¹
Distúrbios do Tecido Musculoesquelético e Conjuntivo	-	Mialgia	-	-
Distúrbios Renais e Urinários	-	Poliúria	Polaquiúria	-
Distúrbios Gerais e Condições do Local de Administração	Edema periférico	Astenia, Fadiga	Dor no peito	-

¹Reações adversas provenientes de notificações espontâneas na experiência pós-comercialização em nível mundial.

Descrição das reações adversas selecionadas

Nos estudos clínicos controlados com placebo, a incidência de edema periférico foi de 0,9 % com o lercanidipino 10-20 mg e 0,83 % com o placebo. Essa frequência atingiu 2 % na população geral do estudo, incluindo estudos clínicos de longo prazo.

O lercanidipino não parece influenciar os níveis sanguíneos não recomendados de açúcar ou os níveis séricos de lipídios.

Algumas diidropiridinas raramente podem levar à dor precordial ou à angina pectoris. Muito raramente, os pacientes com angina pectoris pré-existente podem sofrer aumento na frequência, duração ou gravidade desses ataques. Podem ser observados casos isolados de infarto do miocárdio.

Atenção: este produto é um medicamento que possui registro de nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema Vigimed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Na experiência pós-comercialização do lercanidipino, alguns casos de superdose foram relatados variando de 30 – 40 mg até 800 mg incluindo relatos de tentativa de cometer suicídio.

Sintomas

Como para outros compostos diidropiridínicos, pode ser que a superdose de lercanidipino resulte em



excessiva vasodilatação periférica, com hipotensão acentuada e taquicardia reflexa. No entanto, em doses muito altas, a seletividade periférica pode ser perdida, causando bradicardia e um efeito inotrópico negativo. Os eventos adversos mais comuns, associados a casos de superdose, foram hipotensão, tonturas, cefaleia e palpitações.

Tratamento

A hipotensão clinicamente significativa requer suporte cardiovascular ativo, incluindo monitoramento frequente da função cardíaca e respiratória, elevação das extremidades e atenção ao volume de fluido circulante e à produção de urina. Em vista do efeito farmacológico prolongado do lercanidipino, é essencial que o status cardiovascular do paciente seja monitorado no mínimo por 24 horas. Uma vez que o produto tem uma elevada ligação proteica, a diálise não parece ser efetiva. Os pacientes os quais apresentarem antecipadamente intoxicação moderada a grave, devem ser observados em uma unidade de tratamento intensiva.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Reg. MS: 1.0118.0641

Farmacêutico Responsável: Rodrigo de Moraes Vaz

CRF-SP nº 39.282

Apsen Farmacêutica S.A.

Rua La Paz, nº 37/67 – Santo Amaro

CEP 04755-020 - São Paulo – SP

CNPJ 62.462.015/0001-29

Indústria Brasileira

Sob licença de:

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.



Centro de Atendimento ao Cliente

0800 016 5678

LIGAÇÃO GRATUITA

infomed@apsen.com.br

www.apsen.com.br



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 26/02/2023.

Zanidip 10 e 20mg_com rev_VPS_01





HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA¹

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula ²	Versões (VP/VPS) ³	Apresentações relacionadas ⁴
16/03/2023	---	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	16/03/2023	0263262/23-4	11020 - RDC 73/2016 - NOVO - Substituição de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	16/03/2023	Dizeres Legais	VP/VPS	-10 mg com 20 ou 30 comprimidos. -20 mg com 30 comprimidos.
			19/08/2022	4576137/22-1	11200 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	28/11/2022			

¹ Informar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bula ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bula, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do peticionamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bula.



² Informar quais Itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09 (anexo I da Bula para o Paciente e/ou para o Profissional de Saúde).

³ Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

⁴ Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.