



Zanidip®

cloridrato de lercanidipino

Medley Indústria Farmacêutica Ltda.

comprimido revestido

10 mg e 20 mg



ZANIDIP®

cloridrato de lercanidipino

APRESENTAÇÕES

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

Comprimidos revestidos 20 mg: embalagem contendo 30 comprimidos.

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

USO ORAL

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
(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
(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 continua. 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 di-hidropiridínicos, demonstrou a mesma eficácia anti-hipertensiva (5). No estudo comparativo de Borghi e colaboradores, os pacientes que faziam uso de outros di-hidropiridínicos 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 COHORT, 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 di-hidropiridínicos 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 di-hidropiridínico 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 sobre peso 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 satisfação 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).

- 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 anlodipine 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 di-hidropiridinas 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-hipertensivo, 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-di-hidropiridinas 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 sadios, 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 microssomos 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 modifica 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 conhecida hipersensibilidade a substância ativa, a qualquer dihidropiridinas 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 contraindicada em pacientes com obstrução das vias de saída do ventrículo esquerdo, angina pectoris instável, grave insuficiência renal ou hepática, insuficiência cardíaca congestiva não tratada ou até um mês após a ocorrência de infarto do miocárdio. A co-administração com inibidores fortes de CYP3A4, ciclosporina e suco de toranja (grapefruit) também é contraindicada.

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

Deve-se ter cuidado especial quando ZANIDIP é utilizado em pacientes com síndrome do seio enfermo (se não houver um marca-passo *in situ*). Embora estudos de controle hemodinâmico tenham revelado que lercanidipino não é prejudicial às funções ventriculares, pacientes com disfunção do ventrículo esquerdo requerem atenção especial. Foi sugerido que a utilização das di-hidropiridinas 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 solicitado precaução nestes pacientes. Algumas di-hidropiridinas 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. 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 com insuficiência de lactase LAPP, galactosemia ou síndrome da má absorção de glicose/galactose.

• Efeitos sobre a habilidade para dirigir veículos e/ou operar máquinas: a prática clínica indica que é improvável que ZANIDIP prejudique a habilidade do paciente de dirigir veículos e/ou operar máquinas.

Porém, os pacientes que estejam fazendo uso de ZANIDIP devem tomar cuidado, pois podem apresentar vertigem, tontura, fraqueza, fadiga e, em raros casos, sonolência.

- Uso em crianças: não é recomendado que este medicamento seja administrado em pessoas com menos de 18 anos.
- 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 pode ser tolerado por estes subgrupos, mas um aumento na dose para 20 mg diários deve ser introduzido com cuidado. O efeito anti-hipertensivo pode ser intensificado em pacientes com insuficiência hepática e, consequentemente, um ajuste na dose deve ser considerado. Não é recomendado o uso de ZANIDIP em pacientes com insuficiência hepática grave ou com insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular < 30 mL/min).
- Gravidez e lactação: estudos com lercanidipino não fornecem evidências dos efeitos teratogênicos em ratos e coelhos e o desempenho reprodutivo em ratos não foi prejudicado. Contudo, uma vez que não existe experiência clínica com lercanidipino na gravidez e lactação, e outros compostos di-hidropiridínicos foram teratogênicos em animais, ZANIDIP não deve ser administrado durante a gravidez ou em mulheres férteis a menos que seja empregado método adequado de contraceção. Devido à alta lipofilicidade do lercanidipino, a passagem para o leite materno pode ser esperada. Por esta razão, este medicamento não deve ser administrado em mães que estejam amamentando.
- 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.

Categoria de risco na gravidez: C.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pelo fato de lercanidipino ser metabolizado pela enzima CYP3A4, a 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 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 co-administração de ZANIDIP com indutores de CYP3A4 como os anticonvulsivantes (por exemplo, fenitoína, carbamazepina) e rifampicina, deve ser introduzida com cautela uma vez que os efeitos anti-hipertensivos podem estar reduzidos e a pressão sanguínea deve ser monitorada mais frequentemente que o habitual. Um estudo de interação com fluoxetina (um inibidor de CYP2D6 e CYP3A4), conduzido em voluntários entre 58 e 72 anos, não mostrou nenhuma modificação clínica significativa da farmacocinética de lercanidipino.

Quando ZANIDIP foi administrado na dose de 20 mg juntamente com midazolam em 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. Deve-se ter precaução quando ZANIDIP é prescrito juntamente com outros substratos de CYP3A4, como terfenadina, astemizol, fármacos antiarrítmicos da classe III como amiodarona, quinidina.

Quando ZANIDIP foi administrado juntamente com metoprolol, um beta-bloqueador eliminado principalmente pelo fígado, a biodisponibilidade deste não foi alcançada enquanto que a de lercanidipino foi reduzida em cerca de 50%. Este efeito deve ser devido a redução do fluxo sanguíneo causado pelos betabloqueadores e deve consequentemente ocorrer com outras drogas desta classe. Consequentemente, lercanidipino pode ser administrado com segurança com drogas bloqueadoras beta-adrenoceptoras. Mas ajustes na dose podem ser necessários. A administração concomitante de doses de 800 mg de cimetidina não causa 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. A co-administração de 20 mg de lercanidipino em pacientes cronicamente tratados com beta-metildigoxina não mostrou evidência de interação farmacocinética. Voluntários sadios tratados com digoxina seguidos de 20 mg de lercanidipino tiveram um rápido aumento médio de 33% no $C_{máx}$ de digoxina, enquanto que o clearance renal e AUC não foram modificados. Pacientes em tratamentos concomitantes com digoxina devem ser monitorados clinicamente e rigorosamente pelos sinais de toxicidade de digoxina. Quando uma dose de 20 mg de ZANIDIP foi repetidamente co-administrado com 40 mg de simvastatina, o AUC de lercanidipino não foi significantemente modificado, enquanto que o AUC de simvastatina aumentou em cerca de 56% e do seu metabólito ativo em cerca de 28%. É improvável que estas mudanças sejam de importância clínica. Nenhuma interação é esperada quando lercanidipino é administrado pela manhã e simvastatina à noite, como indicado para cada fármaco. A co-administração de 20 mg de lercanidipino em voluntários sadios em jejum não altera a farmacocinética de varfarina. ZANIDIP tem sido administrado com segurança com diuréticos e inibidores da enzima conversora de angiotensina.

- Incompatibilidade Medicamentosa: o uso concomitante com álcool não é recomendado, pois pode ocorrer potencialização dos efeitos de fármacos anti-hipertensivo vasodilatadores. 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 esperado. A co-prescrição com inibidores de CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, ritonavir, eritromicina, troleandomicina) deve ser evitada. A ciclosporina e o lercanidipino não devem ser administrados juntamente. Neste caso, observa-se aumento dos níveis plasmáticos tanto da ciclosporina como de lercanidipino. Um estudo com voluntários jovens e sadios mostrou que quando a ciclosporina foi administrada 3 horas antes da administração de ZANIDIP, os níveis plasmáticos de lercanidipino não foram atingidos, enquanto que a AUC da ciclosporina foi aumentada em 27%. Contudo, a co-administração de ZANIDIP com ciclosporina causou

um aumento de 3 vezes no nível de lercanidipino e um aumento de 21% da AUC de ciclosporina. O lercanidipino não deve ser ingerido com suco de toranja (grapefruit). Como ocorre com outras dihidropiridinas, o metabolismo de lercanidipino é sensível a este suco, ocorre aumento de sua disponibilidade e do efeito hipotensivo.

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显著mente 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

Este medicamento pode causar algumas reações inesperadas. Caso você tenha uma reação alérgica, deve parar de tomar o medicamento e informar seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. Cerca de 1,8 % dos pacientes tratados apresentaram reações adversas de leves a graves.

- Reação muito comum (>1/10): não há relatos de reações muito comuns para este medicamento.
- Reação comum (>1/100 e < 1/10): não há relatos de reações comuns para este medicamento.
- Reação incomum (>1/1000 e < 1/100): cefaleia, vertigem, edema periférico, taquicardia, rash cutâneo, rubor, angina pectoris.
- Reação rara (>1/10.000 e < 1/1000): mal estar, mialgia, sonolência, erupção cutânea, náusea, dispepsia, diarreia, dor abdominal, vômitos, poliúria, astenia e fadiga, hipotensão levando a vertigens ou mesmo sincope.
- Reação muito rara (<1/10.000): inchaço nas gengivas, aumentos reversíveis e isolados das enzimas hepáticas, aumento da frequência miccional.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Após a comercialização do medicamento, dois casos de superdose foram relatados (150 mg e 280 mg de lercanidipino, respectivamente, ingeridos numa tentativa de cometer suicídio). O primeiro paciente apresentou sonolência e foi tratado através de lavagem gástrica. O segundo paciente desenvolveu choque cardiogênico com isquemia grave do miocárdio e insuficiência renal moderada e foi tratado com altas doses de catecolaminas, furosemida, digitálico e dilatadores parenterais de plasma. Ambos os casos foram resolvidos sem sequelas. Como para outros compostos di-hidropiridínicos, pode ser que a superdose resulte em excessiva vasodilatação periférica, com hipotensão acentuada e taquicardia reflexa. No caso de hipotensão grave, bradicardia e inconsciência, suporte cardiovascular pode ser necessário, com administração intravenosa de atropina para a bradicardia. Em vista do prolongado efeito farmacológico de lercanidipino, é essencial que o estado cardiovascular do paciente que tomou a superdose seja monitorado por pelo menos 24 horas. Não há informação sobre valores da diálise. Uma vez que o lercanidipino é altamente lipofílico, é



muito provável que os níveis plasmáticos não indiquem a duração do período de risco e a diálise pode não ser efetiva.

Se o paciente ingerir uma dose muito grande deste medicamento accidentalmente, deve procurar um médico ou um centro de intoxicação imediatamente. O apoio médico imediato é fundamental para adultos e crianças, mesmo se os sinais e sintomas de intoxicação não estiverem presentes. No caso de superdose aconselha-se proceder o esvaziamento gástrico, tratamento sintomático e medidas de suporte.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Farm. Resp.: Dra. Conceição Regina Olmos

CRF-SP nº 10.772

MS - 1.0181.0454

Medley Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Macedo Costa, 55 - Campinas - SP

CNPJ 50.929.710/0001-79

Indústria Brasileira

Sob licença de:

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.



IB280313a



Medley.

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/08/2014	Gerado no momento do peticionamento	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/08/2014	Gerado no momento do peticionamento	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/08/2014	- APRESENTAÇÕES	VPS	- 10 mg com 20 ou 30 comprimidos. - 20 mg com 30 comprimidos.
02/12/2013	1015704/13-2	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	02/12/2013	1015704/13-2	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	02/12/2013	-	VPS	- 10 mg com 20 ou 30 comprimidos. - 20 mg com 15 ou 30 comprimidos.