

Modelo de Texto de Bula

Zanidip[®] cloridrato de lercanidipino

FORMA FARMACÊUTICA, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÃO:

Comprimidos revestidos para uso oral de 10 mg: caixa com 20 ou 30.

Comprimidos revestidos para uso oral de 20 mg: caixa com 20.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) 10 mg: cada comprimido contém 10 mg de cloridrato de lercanidipino (equivalente a 9,4 mg de lercanidipino) e excipientes q.s.p. para 1 comprimido. Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, talco, dióxido de titânio, macrogol e óxido de ferro amarelo.

Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) 20 mg: cada comprimido contém 20 mg de cloridrato de lercanidipino (equivalente a 18,8 mg de lercanidipino) e excipientes q.s.p. para 1 comprimido. Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, talco, dióxido de titânio, macrogol e óxido de ferro vermelho.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. Como este medicamento funciona?

Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) é um medicamento que pertence à classe dos antagonistas dos canais de cálcio. Sua substância ativa – lercanidipino – tem propriedades anti-hipertensivas. Após sua ingestão oral, Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) apresenta ação anti-hipertensiva máxima entre 1,5 e 3 horas, persistindo por 24 horas.

2. Por que este medicamento foi indicado?

Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) foi prescrito a você pelo seu médico para o tratamento da pressão sanguínea alta, também conhecida como hipertensão.

3. Quando não devo usar este medicamento?

Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) não deve ser utilizado:

- Se você for sensível ou alérgico ao lercanidipino ou a qualquer ingrediente da formulação, ou ainda tiver tido reações alérgicas a fármacos estritamente relacionados ao Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) como anlodipino, nicardipino, felodipino, isradipino, nifedipino ou lacidipino;

- Se você estiver grávida ou amamentando, ou caso você esteja desejando engravidar e não estiver usando algum método contraceptivo.
- Se você estiver tomando Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) e achar que pode estar grávida, consulte seu médico.
- Se você estiver sofrendo de certas doenças cardíacas:
 - Disfunção cardíaca descontrolada;
 - Obstrução do fluxo sanguíneo que sai do coração;
 - Angina instável (angina de repouso ou angina prévia progressiva);
 - No período de um mês após a ocorrência de ataque cardíaco.
- Se você tiver problemas hepáticos ou renais graves.

Você não deve tomar Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) comprimidos:

- Se estiver tomando medicamentos que são inibidores da isoenzima CYP3A4:
- Medicamentos antifúngicos (como cetoconazol ou itraconazol);
- Antibióticos macrolídeos (como eritromicina ou troleandomicina);
- Antivirais (como retronavir).
- Em conjunto com ciclosporina;
- Com *grapefruit* (toranja) ou suco de *grapefruit*.

Relatar ao seu médico se você apresenta alguma das condições listadas abaixo:

- Outras condições cardíacas específicas ou se você possui marcapasso;
- Problemas renais ou hepáticos, ou se você faz diálise;
- Se você tem intolerância à lactose, galactosemia ou síndrome de má absorção de glicose/galactose, pois os comprimidos de Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) 10 mg contêm 30 mg de lactose e os de Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) 20 mg, 60 mg.

O uso de Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) com outros medicamentos pode fazer com que o efeito destes ou do Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) aumente ou diminua. Fale para seu médico, se você estiver tomando medicamentos que são inibidores da isoenzima CYP3A4 (citados acima); beta-bloqueadores, diuréticos ou inibidores da ECA (medicamentos para tratamento da hipertensão), apesar destes poderem ser administrados seguramente com Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino); cimetidina (mais de 800 mg, um medicamento para úlceras, indigestão ou pirose); digoxina (um medicamento para o tratamento de problemas cardíacos); midazolam (um medicamento que induz o sono); rifampicina (um medicamento para tratamento da tuberculose); astemizol; terfenadina (um medicamento para alergias); amiodarona ou quinidina (medicamento para tratamento do ritmo cardíaco acelerado); fenitoína ou carbamazepina (medicamentos para epilepsia); medicamentos que diminuem a resistência do organismo a doenças (como por exemplo, ciclosporina); informe também se você estiver ingerindo *grapefruit* (toranja) ou suco de *grapefruit*.

A ingestão de bebidas alcoólicas durante o seu tratamento com Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) comprimidos pode aumentar os efeitos deste medicamento; portanto, você deve evitar ou reduzir estritamente o limite do seu consumo de bebidas alcoólicas.

Este medicamento deve ser administrado exclusivamente por via oral.

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

"Este medicamento é contra-indicado na faixa etária abaixo de 18 anos".

"Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis".

"Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento".

"Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde".

4. Como devo usar este medicamento?

O comprimido de Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) é revestido, circular, convexo e liso nas duas faces. No entanto, o de 10 mg é amarelo claro e o de 20 mg, rosa.

Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) deve ser tomado de acordo com as instruções fornecidas pelo seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Usualmente, a dose diária é de um comprimido revestido de Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) 10 mg que deve ser tomado 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. Seu médico deverá avisar você para aumentar a dose diária para um comprimido revestido de Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) 20 mg, quando for necessário.

Os comprimidos deverão ser engolidos preferencialmente com um pouco de água.

"Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento".

"Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico".

"Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento".

"Este medicamento não pode ser partido ou mastigado".

5. Quais os males que este medicamento pode causar?

Vários efeitos secundários podem ocasionalmente ocorrer. Você pode apresentar vermelhidão, inchaço das pernas ou tornozelos, palpitações, dor de cabeça, tontura, fraqueza. Algumas vezes, você pode ter distúrbios gastrintestinais (como azia, náusea, vômitos, dor de estômago e diarreia), aumento do volume ou frequência urinária, erupção cutânea, fadiga, sonolência, dores musculares. Raramente, a pressão sanguínea pode baixar (você pode sentir vertigens ou mesmo vir a desmaiar).

Aumentos reversíveis e isolados das enzimas hepáticas (transaminases) têm sido relatados.

Tem sido relatado que os outros fármacos do grupo das diidropiridinas podem causar inchaço das gengivas.

Em pacientes com angina, estes fármacos podem aumentar a frequência e severidade da angina. Se você apresentar algum destes problemas com Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino), converse com seu médico imediatamente.

Quando relatado algum efeito adverso, lembre de mencionar se você está tomando algum outro medicamento, mesmo aqueles de uso ocasional.

6. O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?

Se você ingerir mais do que a dose prescrita pelo médico ou em caso de overdose, procure ajuda médica imediatamente e, se possível, leve com você seus comprimidos ou a embalagem do medicamento.

A dose correta excessiva pode fazer com que a pressão sanguínea torne-se muito baixa, e o coração comece a bater irregularmente ou rapidamente. Isto pode levar também a um estado de inconsciência.

7. Onde e como devo guardar este medicamento?

Como todo medicamento, Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) deve ser mantido na sua embalagem original até sua total utilização e conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), protegido da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem do produto. Ao adquirir o medicamento, confira sempre o prazo de validade. **NUNCA USE MEDICAMENTO COM PRAZO DE VALIDADE VENCIDO**, pois as substâncias podem estar alteradas e causar prejuízo para a sua saúde.

"Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças"

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

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[®] (cloridrato de lercanidipino) é gradual no começo, hipotensão aguda com taquicardia reflexa foi raramente observada em pacientes hipertensivos.

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

Além disso, 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 ±

3,7 mmHg) mostrou que a pressão sanguínea foi normalizada em 40% dos 25 pacientes que recebiam 20 mg/dia de Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) e em 56% dos 25 pacientes que recebiam diariamente 10 mg duas vezes ao dia de Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino). Num outro estudo, duplo-cego, randomizado, controlado *versus* placebo em pacientes com hipertensão sistólica isolada, Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) foi eficaz em reduzir a pressão sanguínea sistólica de valores iniciais médios de 172,6 ± 5,6 mmHg para 140,2 ± 8,7 mmHg.

Propriedades Farmacocinéticas:

Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) 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[®] (cloridrato de lercanidipino) 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 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[®] (cloridrato de lercanidipino) 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[®] (cloridrato de lercanidipino) 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. Conseqüentemente, 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.

Segurança pré-clínica:

Os estudos de segurança farmacológica em animais demonstraram que o lercanidipino em doses terapêuticas não apresentou nenhum efeito sobre o sistema nervoso autônomo, sistema nervoso central e nas funções gastrintestinais.

Os efeitos significativos observados em estudos de longo prazo em ratos e cachorros estavam relacionados, direta ou indiretamente, aos efeitos conhecidos dos antagonistas de cálcio em altas doses, refletindo predominantemente uma atividade farmacodinâmica exagerada.

O lercanidipino não foi genotóxico e nem apresentou riscos carcinogênicos.

A fertilidade e o desempenho reprodutivo geral em ratos não foram afetados durante o tratamento com lercanidipino.

Não há evidências de qualquer efeito teratogênico em ratos ou coelhos; porém, altas doses de lercanidipino, em ratos, induziram perdas pré e pós-implantação e atraso no desenvolvimento fetal.

O cloridrato de lercanidipino, quando administrado em doses altas (12 mg/Kg/dia) durante o parto, provocou distocia.

A distribuição de lercanidipino e/ou seu metabolismo em animais em fase de gestação e sua excreção junto ao leite materno não foram investigados.

Os metabólitos de lercanidipino não foram avaliados separadamente nos estudos de toxicidade.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Vide CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS (Propriedades Farmacodinâmicas / Propriedades Farmacocinéticas / Segurança pré-clínica)

INDICAÇÕES

Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) é indicado para o tratamento de hipertensão essencial leve a moderada.

CONTRA-INDICAÇÕES

Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) é contra-indicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade a substância ativa, a qualquer diidropiridina 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 contra-indicado 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 contra-indicada.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) deve ser administrado 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.

Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) deve ser mantido na sua embalagem original até sua total utilização e conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), protegido da luz e umidade.

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem do produto.

POSOLOGIA

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.

Alguns indivíduos, que não foram adequadamente controlados com um único agente anti-hipertensivo, podem ser beneficiados com a adição de Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) 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.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal ou Hepática: ver *Advertências*.

ADVERTÊNCIAS

Deve-se ter cuidado especial quando Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) é utilizado em pacientes com síndrome do seio enfermo (se não houver um marcapasso *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 diidropiridinas de curta ação pode estar associada com o aumento do risco cardiovascular em pacientes com doenças cardíacas isquêmicas. Apesar de Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) possuir ação de longa duração, é solicitado precaução nestes pacientes.

Algumas diidropiridinas podem raramente conduzir a dor precordial ou angina pectoris. Muito raramente pacientes com angina pectoris pré-existente podem apresentar aumento na frequência, duração ou gravidade destes ataques. Casos isolados de infarto do miocárdio podem ser observados.

Álcool deve ser evitado, pois pode potencializar os 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.

Cada comprimido de Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) 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.

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

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

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.

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, conseqüentemente, um ajuste na dose deve ser considerado.

Não é recomendado o uso de Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) 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 a performance reprodutiva em ratos não foi prejudicada. Contudo, uma vez que não existe experiência clínica com lercanidipino na gravidez e lactação, e outros compostos diidropiridínicos foram teratogênicos em animais, Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) não deve ser administrado durante a gravidez ou em mulheres férteis a menos que seja empregado método adequado de contracepção. 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.

Efeitos sobre a habilidade para dirigir veículos e/ou operar máquinas:

A prática clínica indica que é improvável que Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) prejudique a habilidade do paciente de dirigir veículos e/ou operar máquinas. Porém, os pacientes que estejam fazendo uso de Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) devem tomar cuidado, pois podem apresentar vertigem, tontura, fraqueza, fadiga e, em raros casos, sonolência.

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. A co-prescrição com inibidores de CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, ritonavir, eritromicina, troleandomicina) deve ser evitada. 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[®] (cloridrato de lercanidipino) 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.

A ciclosporina e 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[®] (cloridrato de lercanidipino), os níveis plasmáticos de lercanidipino não foram atingidos, enquanto que a AUC da ciclosporina foi aumentada em 27%. Contudo, a co-administração de Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) 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 diidropiridinas, o metabolismo de lercanidipino é sensível a este suco, ocorre aumento de sua disponibilidade e do efeito hipotensivo.

Quando Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) 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 ($t_{m\acute{a}x}$ foi retardado de 1,75 para 3 horas). As concentrações de midazolam não foram modificadas.

Deve-se ter precaução quando Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) é prescrito juntamente com outros substratos de CYP3A4, como terfenadina, astemizol, fármacos antiarrítmicos da classe III como amiodarona, quinidina.

Quando Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) 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 beta-bloqueadores e deve conseqüentemente ocorrer com outras drogas desta classe. Conseqüentemente, 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 seguido de 20 mg de lercanidipino tiveram um rápido aumento médio de 33% no $C_{m\acute{a}x}$ 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[®] (cloridrato de lercanidipino) foi repetidamente co-administrado com 40 mg de sinvastatina, o AUC de lercanidipino não foi significativamente modificado, enquanto que o AUC de sinvastatina 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 sinvastatina 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[®] (cloridrato de lercanidipino) tem sido administrado com segurança com diuréticos e inibidores da enzima conversora de angiotensina.

O uso concomitante com álcool não é recomendado, pois pode ocorrer potencialização dos efeitos de fármacos anti-hipertensivo vasodilatadores.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Cerca de 1,8% dos pacientes tratados apresentaram reações adversas.

Os efeitos colaterais mais comumente observados foram dor de cabeça, vertigem, edema periférico, taquicardia, palpitações, vermelhidão, com uma frequência menor de 1%.

De acordo com a classificação da incidência das Reações Adversas, proposta pela OMS o paciente pode apresentar algumas das seguintes reações:

Raras (> 1/10.000 < 1/1.000)

- **Pele e Anexos:** *rash*
- **Sistema Músculo-esquelético:** mialgia
- **Psiquiátricas:** sonolência
- **Gastrointestinal:** náusea, dispepsia, diarreia, dor abdominal, vômitos
- **Miocárdio, endocárdio, pericárdio e válvula:** angina pectoris
- **Sistema urinário:** poliúria
- **Gerais:** astenia e fadiga

Incomuns (> 1/1.000 < 1/100)

- **Sistema nervoso central e periférico:** dor de cabeça, vertigem
- **Cardiovasculares (geral):** edema periférico
- **Frequência cardíaca / Ritmo cardíaco:** taquicardia, palpitações
- **Vascular (extracardíaca):** rubor

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, digitálicos e dilatadores parenterais de plasma. Ambos os casos foram resolvidos sem seqüelas.

Como para outros compostos diidropiridínicos, 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.

ARMAZENAMENTO

Zanidip[®] (cloridrato de lercanidipino) deve ser mantido na sua embalagem original até sua total utilização e conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), protegido da luz e umidade.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Data de fabricação, prazo de validade e nº do lote: Vide Cartucho.

Farm. Resp.: Dra. Clarice Mitie Sano Yui

CRF-SP nº 5.115

MS10 mg: 1.0181.0454

MS 20 mg: 1.0181.0513

Fabricado por:
MEDLEY S.A. Indústria Farmacêutica
Rua Macedo Costa, nº 55 - Campinas - SP
C.N.P.J. nº 50.929.710/0001-79
Indústria Brasileira

Sob licença de:
Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.

SIM – Serviço de Informações MEDLEY – **0800-729-8000**
<http://www.medley.com.br>