

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zanedip 10 mg compresse rivestite con film.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di lercanidipina cloridrato (pari a 9,4 mg di lercanidipina).

Una compressa rivestita con film contiene 30 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa gialla, circolare, biconvessa, con linea di frattura su un lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Zanedip è indicato negli adulti per il trattamento dell'ipertensione essenziale lieve-moderata.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose raccomandata è di 10 mg una volta al giorno per via orale, almeno 15 minuti prima dei pasti; la dose può essere aumentata a 20 mg, in funzione della risposta individuale del paziente.

L'aggiustamento della dose deve essere graduale poichè il massimo effetto antipertensivo si manifesta entro 2 settimane circa.

Nel caso di pazienti non adeguatamente controllati mediante monoterapia antipertensiva, è possibile associare la somministrazione di Zanedip a farmaci beta-bloccanti (atenololo), diuretici (idroclorotiazide) o ACE-inibitori (captopril o enalapril).

Poichè la curva dose-risposta è ripida e presenta un "plateau" a dosi tra 20 e 30 mg, è improbabile che dosi più elevate inducano una maggiore efficacia mentre, per contro, può verificarsi un aumento degli effetti indesiderati.

*Pazienti anziani:* sebbene dagli studi di farmacocinetica e dall'esperienza clinica specifica non sia emersa la necessità di modificare la dose giornaliera, si raccomanda tuttavia particolare attenzione all'inizio del trattamento negli anziani.

*Popolazione pediatrica:* la sicurezza e l'efficacia di Zanedip nei bambini fino a 18 anni di età non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

*Pazienti con alterazioni della funzionalità epatica o renale:* si raccomanda particolare cautela quando si inizia il trattamento di pazienti con disfunzioni epatiche o renali lievi-moderate. La posologia raccomandata è risultata ben tollerata da questi pazienti, tuttavia l'incremento della dose giornaliera a 20

mg dev'essere attentamente valutato. Nei pazienti con alterazione della funzionalità epatica l'effetto antipertensivo può essere aumentato e quindi bisogna considerare un aggiustamento del dosaggio.

Il trattamento con Zanedip è controindicato nei pazienti con alterazione della funzionalità epatica di grado severo o in pazienti con grave alterazione della funzionalità renale (velocità di filtrazione glomerulare < 30 ml/min) inclusi i pazienti sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

#### Modo di somministrazione

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale:

- Il trattamento deve essere somministrato preferibilmente al mattino almeno 15 minuti prima della colazione.
- Questo prodotto non deve essere somministrato con succo di pompelmo (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ostruzione all'eiezione ventricolare sinistra.
- Insufficienza cardiaca congestizia non trattata.
- Angina pectoris instabile o recente (da meno di un mese) infarto cardiaco.
- Alterazioni della funzionalità epatica di grado severo.
- Alterazione della funzionalità renale di grado severo (GFR < 30 ml/min), inclusi i pazienti sottoposti a dialisi
- Trattamento concomitante con:
  - potenti inibitori di CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5),
  - ciclosporina (vedere paragrafo 4.5),
  - pompelmo o succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### Sindromi da disfunzione del nodo del seno

Lercanidipina deve essere somministrato con cautela in pazienti affetti da sindromi da disfunzione del nodo del seno (senza un pacemaker).

##### Disfunzione ventricolare sinistra

Sebbene studi controllati di emodinamica non abbiano dimostrato alcuna compromissione della funzione ventricolare, cautela è richiesta in pazienti affetti da disfunzione ventricolare sinistra.

##### Ischemia cardiaca

È stato suggerito che alcune diidropiridine a breve durata d'azione possano incrementare il rischio di morbilità cardio-vascolare in pazienti affetti da ischemia cardiaca. Sebbene lercanidipina sia un farmaco a lunga durata d'azione in tali pazienti è richiesta cautela.

Alcune diidropiridine possono raramente provocare dolore precordiale o angina pectoris. Molto raramente può verificarsi un aumento della frequenza, della durata e della severità di episodi anginosi acuti in pazienti con angina pectoris pre-esistente. Possono essere osservati isolati casi di infarto miocardico (vedere paragrafo 4.8).

##### Alterazioni epatiche o renali

Si raccomanda particolare cautela quando si inizia il trattamento di pazienti con alterazioni renali lievi-moderate. Sebbene la posologia raccomandata di 10 mg al giorno è risultata ben tollerata, l'incremento a 20 mg al giorno dovrebbe essere attentamente valutato. Nei pazienti con moderata alterazione della funzionalità epatica l'effetto antipertensivo può essere aumentato e quindi bisogna considerare un aggiustamento del dosaggio.

Il trattamento con lercanidipina è controindicato nei pazienti con alterazione della funzionalità epatica di grado severo o con alterazione della funzionalità renale (GFR <30 ml/min), inclusi i pazienti sottoposti a emodialisi. (vedere paragrafo 4.2 e 4.3).

### Dialisi Peritoneale

Zanedip è stato associato allo sviluppo di un fluido peritoneale torbido in pazienti sottoposti a dialisi peritoneale. La torbidità è dovuta ad una maggiore concentrazione di trigliceridi nel fluido peritoneale. Sebbene il meccanismo sia sconosciuto, la torbidità tende a risolversi subito dopo la sospensione di Zanedip. Questa è un'associazione importante da riconoscere poiché il fluido peritoneale torbido può essere confuso con una peritonite infettiva con conseguente ospedalizzazione non necessaria e terapia antibiotica empirica.

### Induttori di CYP3A4

Induttori del CYP3A4 come anticonvulsivanti (ad esempio fenitoina, carbamazepina) e rifampicina possono ridurre i livelli plasmatici di lercanidipina e quindi l'efficacia di lercanidipina può risultare inferiore a quella attesa (vedere paragrafo 4.5).

### Alcool

L'assunzione di alcool deve essere evitata in quanto può potenziare l'effetto vasodilatatore dei farmaci antipertensivi (vedere paragrafo 4.5).

### Lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Zanedip non sono state dimostrate nei bambini.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### ***Controindicazioni per l'uso concomitante***

#### Inibitori di CYP3A4

Poiché lercanidipina viene metabolizzata dall'enzima CYP3A4, inibitori del CYP3A4, somministrati contemporaneamente possono interagire con il metabolismo e l'eliminazione di lercanidipina.

Uno studio di interazione con ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, ha mostrato un considerevole aumento delle concentrazioni plasmatiche di lercanidipina (un aumento di 15 volte della AUC e di 8 volte della  $C_{max}$  per l'eutomero S-lercanidipina). Si deve evitare che Zanedip venga somministrato in concomitanza con inibitori del CYP3A4 (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir, eritromicina, troleandomicina, claritromicina) (vedere paragrafo 4.3).

#### Ciclosporina

In seguito alla contemporanea somministrazione di lercanidipina e ciclosporina, è stato osservato un aumento dei livelli plasmatici di entrambi i principi attivi. Uno studio in giovani volontari sani ha dimostrato che quando viene somministrata ciclosporina 3 ore dopo l'assunzione di lercanidipina, i livelli plasmatici di lercanidipina non cambiano, mentre l'AUC di ciclosporina aumenta del 27%. Tuttavia, la co-somministrazione di Zanedip con ciclosporina ha causato un aumento di 3 volte dei livelli plasmatici di lercanidipina e un aumento del 21% dell'AUC di ciclosporina.

Ciclosporina e lercanidipina non devono essere somministrate insieme (vedere paragrafo 4.3).

#### Pompelmo o succo di pompelmo

Come per altre diidropiridine, lercanidipina è sensibile all'inibizione metabolica causata da pompelmo o succo di pompelmo, con un conseguente aumento della sua disponibilità sistemica ed un aumento del suo effetto ipotensivo. Lercanidipina non deve essere assunta con pompelmo o succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.3).

### ***Uso concomitante non raccomandato***

#### Induttori di CYP3A4

La somministrazione concomitante di lercanidipina con induttori del CYP3A4 come i farmaci anticonvulsivanti (ad esempio fenitoina, fenobarbital, carbamazepina) e rifampicina deve essere effettuata con cautela poiché l'effetto antipertensivo può essere ridotto e la pressione arteriosa deve essere controllata più frequentemente del solito (vedere paragrafo 4.4).

#### Alcool

L'assunzione di alcool deve essere evitata in quanto può potenziare l'effetto vasodilatatore dei farmaci antipertensivi (vedere paragrafo 4.4).

#### ***Precauzioni incluso l'aggiustamento della dose***

#### Substrati di CYP3A4

Cautela deve essere esercitata quando lercanidipina viene prescritto insieme ad altri substrati del CYP3A4, come: terfenadina, astemizolo, farmaci antiaritmici di classe III come amiodarone, chinidina, sotalolo.

#### Midazolam

Quando somministrata alla dose di 20 mg in concomitanza a midazolam per os in soggetti anziani, l'assorbimento di lercanidipina aumenta (approssimativamente del 40%) e la velocità di assorbimento diminuisce ( $t_{max}$  è ritardato da 1.75 a 3 ore). Le concentrazioni di midazolam sono rimaste immutate.

#### Metoprololo

Somministrando lercanidipina con metoprololo, un beta-bloccante eliminato principalmente dal fegato, la biodisponibilità di metoprololo non si modifica, mentre quella di lercanidipina si riduce del 50%. Questo effetto può essere dovuto alla riduzione del flusso epatico causata da beta-bloccanti e può quindi verificarsi con altri farmaci di questa classe. Di conseguenza, lercanidipina può essere somministrata con bloccanti dei recettori  $\beta$ -adrenergici, ma può essere necessario aggiustarne la dose.

#### Digossina

In pazienti sottoposti a trattamento cronico con  $\beta$ -metildigossina, la co-somministrazione di 20 mg di lercanidipina non ha comportato alcuna interazione farmacocinetica. Comunque è stato mostrato un incremento medio del 33% della  $C_{max}$  di digossina, mentre l'AUC e la clearance renale non sono state significativamente modificate. È opportuno monitorare attentamente pazienti in concomitante trattamento con digossina per individuare eventuali segni di tossicità da digossina.

#### ***Uso concomitante con altri farmaci***

#### Fluoxetina

Uno studio di interazione con fluoxetina (un inibitore del CYP2D6 e del CYP3A4), condotto in volontari di età pari a  $65 \pm 7$  anni (media  $\pm$  s.d.), non ha mostrato variazioni clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di lercanidipina.

#### Cimetidina

I livelli plasmatici di lercanidipina non subiscono variazioni significative nei pazienti in trattamento concomitante con 800 mg/die di cimetidina, ma a dosi più elevate si raccomanda cautela poiché la biodisponibilità e l'effetto ipotensivo della lercanidipina possono aumentare.

#### Simvastatina

In seguito alla co-somministrazione ripetuta di una dose di 20 mg di Zanedip con 40 mg di simvastatina, l'AUC di lercanidipina non è stata significativamente modificata, mentre l'AUC della simvastatina è aumentata del 56% e quella del suo metabolita attivo  $\beta$ -idrossiacido del 28%. È poco probabile che questi cambiamenti siano di rilevanza clinica. Somministrando lercanidipina al mattino e simvastatina la sera, come indicato per questi medicinali, non sono previste interazioni.

#### Diuretici e ACE inibitori

Zanedip somministrato con diuretici e ACE inibitori è stato ben tollerato.

#### Altri medicinali che influenzano la pressione sanguigna

Come per tutti i farmaci antiipertensivi, si può osservare un aumento degli effetti ipotensivi quando Zanedip è somministrato con altri medicinali che influenzano la pressione sanguigna, come ad esempio alfabloccanti per il trattamento dei sintomi urinari, antidepressivi triciclici, neurolettici. Al contrario si può osservare una riduzione dell'effetto ipotensivo con l'uso concomitante di corticosteroidi.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non ci sono dati sull'impiego di lercanidipina in gravidanza. Studi effettuati negli animali non hanno evidenziato un effetto teratogeno (vedere paragrafo 5.3), tuttavia, sono stati osservati con altri composti appartenenti alla classe delle diidropiridine. lercanidipina non deve essere somministrato durante la gravidanza o a donne in età fertile che non utilizzino una efficace copertura anticoncezionale.

#### Allattamento

Non è noto se lercanidipina/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Lercanidipina non dovrebbe essere assunto durante l'allattamento.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati clinici con lercanidipina. In alcuni pazienti trattati con calcioantagonisti sono state riportate variazioni biochimiche reversibili nella testa degli spermatozoi, che potrebbero pregiudicare la fecondazione. A fronte di ripetute fecondazioni in-vitro non riuscite, e in mancanza di altre spiegazioni, è possibile attribuirne la causa ai calcio-antagonisti.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Lercanidipina altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Pertanto occorre cautela in quanto possono presentarsi capogiri, astenia, senso di affaticamento e, più raramente, sonnolenza.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di lercanidipina alla dose di 10-20 mg una volta al giorno è stata valutata in studi clinici in doppio cieco controllati verso placebo (con 1200 pazienti trattati con lercanidipina e 603 pazienti trattati con placebo) e in studi clinici a lungo termine controllati e non controllati su un totale di 3676 pazienti ipertesi trattati con lercanidipina.

Le reazioni avverse più comunemente riportate negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing sono: edema periferico, mal di testa, arrossamento, tachicardia e palpazioni

Lista tabulata delle reazioni avverse

La tabella sotto riportata mostra l'incidenza delle reazioni avverse riportate in studi clinici e nell'esperienza post-marketing mondiale, con un nesso di causalità almeno possibile, raggruppate secondo la classificazione sistemica organica MedDRA e ordinate secondo la frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza le reazioni avverse osservate sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione sistemica organica secondo MedDRA	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri	Sonnolenza Sincope	

Patologie cardiache	Tachicardia Palpitazioni		Angina pectoris	
Patologie vascolari	Rossore	Ipotensione		
Patologie gastrointestinali		Dispepsia Nausea Dolore addominale	Vomito Diarrea	Ipertrofia gengivale <sup>1</sup> Effluente peritoneale torbido <sup>1</sup>
Patologie epatobiliari				Aumento della transaminasi sierica <sup>1</sup>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Prurito	Orticaria	Angioedema <sup>1</sup>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia		
Patologie renali e urinarie		Poliuria	Pollachiuria	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico	Astenia Affaticamento	Dolore al petto	

<sup>1</sup>reazioni avverse dai report spontanei ricevuti nell'esperienza post-marketing

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Negli studi clinici controllati con placebo l'incidenza di edema periferico è stata dello 0,9% con lercanidipina 10-20 mg e 0,83% con placebo. Questa frequenza ha raggiunto il 2% nella popolazione complessiva dello studio compresi gli studi clinici a lungo termine. Non risultano effetti negativi di lercanidipina sulla glicemia o sulla lipemia.

Alcune diidropiridine possono raramente provocare dolore precordiale o angina pectoris. Molto raramente può verificarsi un aumento della frequenza, della durata e della severità di episodi anginosi acuti in pazienti con angina pectoris pre-esistente. Possono essere osservati isolati casi di infarto miocardico.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Nell'esperienza post-marketing di lercanidipina, sono stati riportati alcuni casi di sovradosaggio con un intervallo da 30 a 40 mg fino a 800 mg incluse segnalazioni di tentativo di suicidio.

#### Sintomi

Analogamente alle altre diidropiridine, un sovradosaggio di lercanidipina induce una eccessiva vasodilatazione periferica associata ad ipotensione significativa e tachicardia riflessa. Comunque, a dosaggi molto alti, la selettività periferica può essere persa, causando bradicardia e un effetto inotropo negativo. Le più comuni reazioni avverse associate a casi di overdose sono state ipotensione, capogiri, mal di testa e palpitazioni.

#### Trattamento

L'ipotensione clinicamente significativa richiede un supporto cardiovascolare attivo che include il monitoraggio frequente della funzione cardiaca e respiratoria, il sollevamento degli arti e l'attenzione al volume del fluido circolante e alla produzione di urina.

Visto l'effetto farmacologico prolungato di lercanidipina, è essenziale monitorare per almeno 24 ore la funzione cardiovascolare del paziente. Poiché il prodotto ha un elevato legame proteico, la dialisi probabilmente non è efficace. I pazienti nei quali ci si aspetta un'intossicazione da moderata a grave devono essere tenuti in osservazione in ospedale.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Calcioantagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare – Derivati diidropiridinici.

Codice ATC: C08CA13

#### Meccanismo d'azione

Lercanidipina è un calcio-antagonista appartenente al gruppo delle diidropiridine che inibisce il flusso del calcio attraverso la membrana cellulare della muscolatura liscia e cardiaca. Il meccanismo della sua azione antipertensiva è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vascolare, con conseguente abbassamento della resistenza periferica totale.

#### Effetti farmacodinamici

Nonostante la sua breve emivita plasmatica, lercanidipina è dotata di un'attività antipertensiva prolungata, dovuta all'elevato coefficiente di ripartizione nella membrana, e non provoca effetti inotropi negativi grazie alla sua elevata selettività vascolare.

Visto che la vasodilatazione indotta da Zanedip è caratterizzata da un graduale instaurarsi dell'effetto, si è verificata soltanto raramente, nei pazienti ipertesi, ipotensione acuta con tachicardia riflessa.

Come per altre 1,4-diidropiridine asimmetriche, l'attività antipertensiva di lercanidipina è dovuta principalmente al suo enantiomero (S).

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia clinica e la sicurezza di lercanidipina alla dose di 10-20 mg una volta al giorno sono state valutate in studi clinici in doppio cieco controllati verso placebo (con 1200 pazienti trattati con lercanidipina e 603 pazienti trattati con placebo) e in studi clinici a lungo termine con pazienti a controllo attivo e incontrollati su un totale di 3676 pazienti ipertesi.

La maggior parte degli studi clinici sono stati condotti in pazienti con ipertensione essenziale lieve o moderata (inclusi pazienti anziani e diabetici), trattati con lercanidipina da sola o in associazione con ACE-Inibitori, diuretici o beta-bloccanti.

Oltre agli studi clinici eseguiti a supporto dell'indicazione terapeutica, un ulteriore studio randomizzato in pazienti con ipertensione severa (pressione diastolica media  $\pm$  d. s. di  $114,5 \pm 3,7$  mmHg) ha dimostrato che la pressione si è normalizzata nel 40% dei 25 pazienti trattati con un dosaggio di 20 mg, in un'unica somministrazione giornaliera di Zanedip, e nel 56% dei 25 pazienti trattati con un dosaggio di 10 mg due volte al giorno. In uno studio clinico controllato, randomizzato, doppio-cieco verso placebo in pazienti con ipertensione sistolica isolata, Zanedip si è dimostrato efficace nell'abbassare la pressione sistolica da un valore medio iniziale di  $172,6 \pm 5,6$  mmHg a  $140,2 \pm 8,7$  mmHg.

Non sono stati eseguiti studi clinici sulla popolazione pediatrica.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### Assorbimento

Zanedip viene completamente assorbito dopo una somministrazione orale di 10-20 mg e picchi plasmatici, rispettivamente di  $3,30$  ng/ml  $\pm$   $2,09$  d.s. e  $7,66$  ng/ml  $\pm$   $5,90$  d.s., si raggiungono dopo circa 1,5-3 ore dalla somministrazione.

I due enantiomeri di lercanidipina mostrano un profilo dei livelli plasmatici simile: il tempo necessario per ottenere la massima concentrazione plasmatica è identico, la concentrazione massima plasmatica e l'AUC sono, in media, 1,2 volte più elevate per l'enantiomero (S) e l'emivita di eliminazione dei due enantiomeri è essenzialmente la stessa. Non è stata osservata interconversione "in vivo" degli enantiomeri.

In seguito ad un elevato metabolismo pre-sistemico la biodisponibilità assoluta di Zanedip, somministrato a pazienti a stomaco pieno per via orale, è circa del 10% e si riduce ad un terzo (1/3) quando somministrato a volontari sani a digiuno.

La disponibilità di lercanidipina, somministrata per via orale, quadruplica quando Zanedip viene ingerito fino a 2 ore dopo un pasto ad alto contenuto di grassi. Conseguentemente, Zanedip deve essere somministrato prima dei pasti.

#### Distribuzione

La distribuzione dal plasma ai tessuti ed agli organi è rapida ed ampia.

Il legame di lercanidipina alle proteine plasmatiche è superiore al 98%. Nei pazienti affetti da disfunzioni renali o epatiche di grado severo i livelli proteici nel plasma sono ridotti e la frazione libera del farmaco può aumentare.

#### Biotrasformazione

Zanedip viene largamente metabolizzato da CYP3A4; il farmaco non è stato rilevato nelle urine o nelle feci. Esso viene convertito prevalentemente in metaboliti inattivi ed il 50% circa della dose è escreta nelle urine.

Esperimenti “*in vitro*” con microsomi di fegato umano hanno dimostrato che lercanidipina esercita un certo grado di inibizione di CYP3A4 e CYP2D6, ma a concentrazioni 160 e 40 volte, rispettivamente, più alte di quelle raggiunte al picco nel plasma dopo somministrazione di una dose da 20 mg.

Inoltre, gli studi di interazione nell'uomo hanno mostrato che lercanidipina non modifica i livelli plasmatici di midazolam, un tipico substrato del CYP3A4, o di metoprololo, un tipico substrato di CYP2D6. Perciò, a dosi terapeutiche, non ci si aspetta che Zanedip inibisca la biotrasformazione di farmaci metabolizzati da CYP3A4 e CYP2D6.

#### Eliminazione

L'eliminazione avviene essenzialmente mediante biotrasformazione.

L'emivita plasmatica media calcolabile dalla fase terminale di eliminazione è di 8-10 ore e l'attività terapeutica dura 24 ore grazie all'elevato legame alle membrane lipidiche. Non è stato riscontrato accumulo dopo ripetute somministrazioni.

#### Linearità/Non linearità

La somministrazione orale di Zanedip porta a livelli plasmatici di lercanidipina non direttamente proporzionali al dosaggio (cinetica non lineare). Dopo l'assunzione di 10, 20 o 40 mg le concentrazioni plasmatiche massime osservate sono state in un rapporto di 1:3:8 e le AUC di concentrazione plasmatica nel tempo in un rapporto di 1:4:18, indicando una saturazione progressiva del metabolismo pre-sistemico. Conseguentemente, la disponibilità aumenta con l'aumento del dosaggio.

#### Informazioni aggiuntive su popolazioni speciali

Nei pazienti anziani e nei pazienti affetti da disfunzione renale da lieve a moderata o con compromissione lieve-moderata delle funzioni epatiche, il comportamento farmacocinetico di lercanidipina si è rivelato simile a quello osservato nella popolazione generale dei pazienti; nei pazienti affetti da grave disfunzione renale o in pazienti dializzati sono stati riscontrati livelli più elevati (di circa il 70%) del farmaco. In pazienti affetti da compromissione delle funzioni epatiche da moderata a grave, è probabile un aumento della biodisponibilità sistemica di lercanidipina in quanto il farmaco viene di norma ampiamente metabolizzato nel fegato.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione.

Gli studi farmaco-tossicologici negli animali non hanno dimostrato alcun effetto sul sistema nervoso autonomo, sul sistema nervoso centrale o sulla funzione gastrointestinale alle dosi comunemente utilizzate per ottenere l'effetto antipertensivo.



Gli effetti rilevanti osservati negli studi a lungo termine nel ratto e nel cane sono da ritenersi correlati, direttamente o indirettamente, agli effetti già conosciuti in seguito all'uso di dosi elevate di Ca-antagonisti e riflettono prevalentemente un'attività farmacodinamica eccessiva.

Lercanidipina non è genotossica e ha dimostrato di non possedere alcun potenziale cancerogeno.

La fertilità e la funzione riproduttiva nel ratto non sono state alterate dal trattamento con lercanidipina.

Non si è riscontrato alcun effetto teratogeno nel ratto e nel coniglio; tuttavia, lercanidipina, somministrata a dosi elevate nei ratti, ha indotto perdite pre e post impianto e ha ritardato lo sviluppo fetale.

Se somministrata a dosi elevate (12 mg/kg/die del cloridrato) durante il travaglio, lercanidipina ha indotto distocia.

La distribuzione di lercanidipina e/o dei suoi metaboliti negli animali gravidi e la loro escrezione nel latte materno non sono stati valutati.

I metaboliti non sono stati valutati separatamente in studi di tossicità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo della compressa:*

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Sodio carbossimetilamido

Povidone K30

Magnesio stearato.

*Film di rivestimento:*

Ipromellosa

Talco

Titanio diossido (E171)

Macrogol 6000

Ferro ossido (E172).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC opaco ed alluminio.

Confezioni da 7, 14, 28, 35, 50, 56, 98 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Zanedip 14 compresse rivestite con film da 10 mg	A.I.C. n. 033224015
Zanedip 28 compresse rivestite con film da 10 mg	A.I.C. n. 033224027
Zanedip 35 compresse rivestite con film da 10 mg	A.I.C. n. 033224039
Zanedip 50 compresse rivestite con film da 10 mg	A.I.C. n. 033224041
Zanedip 100 compresse rivestite con film da 10 mg	A.I.C. n. 033224054

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 18 marzo 1997.

Data del rinnovo più recente: 05 luglio 2006.

**10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zanedip 20 mg compresse rivestite con film.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di lercanidipina cloridrato (pari a 18,8 mg di lercanidipina).

Una compressa rivestita con film contiene 60 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rosa, circolare, biconvessa, con linea di frattura su un lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Zanedip è indicato negli adulti per il trattamento dell'ipertensione essenziale lieve-moderata.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose raccomandata è di 10 mg una volta al giorno per via orale, almeno 15 minuti prima dei pasti; la dose può essere aumentata a 20 mg, in funzione della risposta individuale del paziente.

L'aggiustamento della dose deve essere graduale poiché il massimo effetto antipertensivo si manifesta entro 2 settimane circa.

Nel caso di pazienti non adeguatamente controllati mediante monoterapia antipertensiva, è possibile associare la somministrazione di Zanedip a farmaci beta-bloccanti (atenololo), diuretici (idroclorotiazide) o ACE-inibitori (captopril o enalapril).

Poiché la curva dose-risposta è ripida e presenta un "plateau" a dosi tra 20 e 30 mg, è improbabile che dosi più elevate inducano una maggiore efficacia mentre, per contro, può verificarsi un aumento degli effetti indesiderati.

*Pazienti anziani:* sebbene dagli studi di farmacocinetica e dall'esperienza clinica specifica non sia emersa la necessità di modificare la dose giornaliera, si raccomanda tuttavia particolare attenzione all'inizio del trattamento negli anziani.

*Popolazione pediatrica:* la sicurezza e l'efficacia di Zanedip nei bambini fino a 18 anni di età non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

*Pazienti con alterazioni della funzionalità epatica o renale:* si raccomanda particolare cautela quando si inizia il trattamento di pazienti con disfunzioni epatiche o renali lievi-moderate. La posologia raccomandata è risultata ben tollerata da questi pazienti, tuttavia l'incremento della dose giornaliera a 20

mg dev'essere attentamente valutato. Nei pazienti con alterazione della funzionalità epatica l'effetto antipertensivo può essere aumentato e quindi bisogna considerare un aggiustamento del dosaggio.

Il trattamento con Zanedip è controindicato nei pazienti con alterazione della funzionalità epatica di grado severo o in pazienti con grave alterazione della funzionalità renale (velocità di filtrazione glomerulare < 30 ml/min) inclusi i pazienti sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

#### Modo di somministrazione

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale:

- Il trattamento deve essere somministrato preferibilmente al mattino almeno 15 minuti prima della colazione.
- Questo prodotto non deve essere somministrato con succo di pompelmo (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ostruzione all'eiezione ventricolare sinistra.
- Insufficienza cardiaca congestizia non trattata.
- Angina pectoris instabile o recente (da meno di un mese) infarto cardiaco.
- Alterazioni della funzionalità epatica di grado severo.
- Alterazione della funzionalità renale di grado severo (GFR < 30 ml/min), inclusi i pazienti sottoposti a dialisi
- Trattamento concomitante con:
  - potenti inibitori di CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5),
  - ciclosporina (vedere paragrafo 4.5),
  - pompelmo o succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### Sindromi da disfunzione del nodo del seno

Lercanidipina deve essere somministrato con cautela in pazienti affetti da sindromi da disfunzione del nodo del seno (senza un pacemaker).

##### Disfunzione ventricolare sinistra

Sebbene studi controllati di emodinamica non abbiano dimostrato alcuna compromissione della funzione ventricolare, cautela è richiesta in pazienti affetti da disfunzione ventricolare sinistra.

##### Ischemia cardiaca

È stato suggerito che alcune diidropiridine a breve durata d'azione possano incrementare il rischio di morbilità cardio-vascolare in pazienti affetti da ischemia cardiaca. Sebbene lercanidipina sia un farmaco a lunga durata d'azione in tali pazienti è richiesta cautela.

Alcune diidropiridine possono raramente provocare dolore precordiale o angina pectoris. Molto raramente può verificarsi un aumento della frequenza, della durata e della severità di episodi anginosi acuti in pazienti con angina pectoris pre-esistente. Potrebbero essere osservati isolati casi di infarto miocardico (vedere paragrafo 4.8).

##### Alterazioni epatiche o renali

Si raccomanda particolare cautela quando si inizia il trattamento di pazienti con alterazioni o renali lievi-moderate. La posologia raccomandata di 10 mg al giorno è risultata ben tollerata, tuttavia l'incremento a 20 mg al giorno dovrebbe essere attentamente valutato. Nei pazienti con moderata alterazione della funzionalità epatica l'effetto antipertensivo può essere aumentato e quindi bisogna considerare un aggiustamento del dosaggio.

Il trattamento con lercanidipina è controindicato nei pazienti con alterazione della funzionalità epatica di grado severo o con alterazione della funzionalità renale (GFR <30 ml/min), inclusi i pazienti sottoposti a emodialisi (vedere paragrafo 4.2 e 4.3).

### Dialisi Peritoneale

Zanedip è stato associato allo sviluppo di un fluido peritoneale torbido in pazienti sottoposti a dialisi peritoneale. La torbidità è dovuta ad una maggiore concentrazione di trigliceridi nel fluido peritoneale. Sebbene il meccanismo sia sconosciuto, la torbidità tende a risolversi subito dopo la sospensione di Zanedip. Questa è un'associazione importante da riconoscere poiché il fluido peritoneale torbido può essere confuso con una peritonite infettiva con conseguente ospedalizzazione non necessaria e terapia antibiotica empirica.

### Induttori di CYP3A4

Induttori del CYP3A4 come anticonvulsivanti (ad esempio fenitoina, carbamazepina) e rifampicina possono ridurre i livelli plasmatici di lercanidipina e quindi l'efficacia di lercanidipina può risultare inferiore a quella attesa (vedere paragrafo 4.5).

### Alcool

L'assunzione di alcool deve essere evitata in quanto può potenziare l'effetto vasodilatatore dei farmaci antipertensivi (vedere paragrafo 4.5).

### Lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Zanedip non sono state dimostrate nei bambini.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### ***Controindicazioni per l'uso concomitante***

#### Inibitori di CYP3A4

Poiché lercanidipina viene metabolizzata dall'enzima CYP3A4, inibitori del CYP3A4, somministrati contemporaneamente possono interagire con il metabolismo e l'eliminazione di lercanidipina.

Uno studio di interazione con ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, ha mostrato un considerevole aumento delle concentrazioni plasmatiche di lercanidipina (un aumento di 15 volte della AUC e di 8 volte della  $C_{max}$  per l'eutomero S-lercanidipina). Si deve evitare che Zanedip venga somministrato in concomitanza con inibitori del CYP3A4 (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir, eritromicina, troleandomicina, claritromicina) (vedere paragrafo 4.3).

#### Ciclosporina

In seguito alla contemporanea somministrazione di lercanidipina e ciclosporina, è stato osservato un aumento dei livelli plasmatici di entrambi i principi attivi. Uno studio in giovani volontari sani ha dimostrato che quando viene somministrata ciclosporina 3 ore dopo l'assunzione di lercanidipina, i livelli plasmatici di lercanidipina non cambiano, mentre l'AUC di ciclosporina aumenta del 27%. Tuttavia, la co-somministrazione di Zanedip con ciclosporina ha causato un aumento di 3 volte dei livelli plasmatici di lercanidipina e un aumento del 21% dell'AUC di ciclosporina.

Ciclosporina e lercanidipina non devono essere somministrate insieme (vedere paragrafo 4.3)

#### Pompelmo o succo di pompelmo

Come per altre diidropiridine, lercanidipina è sensibile all'inibizione metabolica causata da pompelmo o succo di pompelmo, con un conseguente aumento della sua disponibilità sistemica ed un aumento del suo effetto ipotensivo. Lercanidipina non deve essere assunta con pompelmo o succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.3).

### ***Uso concomitante non raccomandato***

#### Induttori di CYP3A4

La somministrazione concomitante di lercanidipina con induttori del CYP3A4 come i farmaci anticonvulsivanti (ad esempio fenitoina, fenobarbital, carbamazepina) e rifampicina deve essere effettuata

con cautela poiché l'effetto antipertensivo può essere ridotto e la pressione arteriosa deve essere controllata più frequentemente del solito (vedere paragrafo 4.4).

#### Alcool

L'assunzione di alcool deve essere evitata in quanto può potenziare l'effetto vasodilatatore dei farmaci antipertensivi (vedere paragrafo 4.4).

#### ***Precauzioni incluso l'aggiustamento della dose***

#### Substrati di CYP3A4

Cautela deve essere esercitata quando lercanidipina viene prescritto insieme ad altri substrati del CYP3A4, come: terfenadina, astemizolo, farmaci antiaritmici di classe III come amiodarone, chinidina, sotalolo.

#### Midazolam

Quando somministrata alla dose di 20 mg in concomitanza a midazolam per os in soggetti anziani, l'assorbimento di lercanidipina aumenta (approssimativamente del 40%) e la velocità di assorbimento diminuisce ( $t_{max}$  è ritardato da 1.75 a 3 ore). Le concentrazioni di midazolam sono rimaste immutate.

#### Metoprololo

Somministrando lercanidipina con metoprololo, un beta-bloccante eliminato principalmente dal fegato, la biodisponibilità di metoprololo non si modifica, mentre quella di lercanidipina si riduce del 50%. Questo effetto potrebbe essere dovuto alla riduzione del flusso epatico causata da beta-bloccanti e può quindi verificarsi con altri farmaci di questa classe. Di conseguenza, lercanidipina può essere somministrata con bloccanti dei recettori beta-adrenergici, anche se può essere necessario aggiustarne la dose.

#### Digossina

In pazienti sottoposti a trattamento cronico con  $\beta$ -metildigossina, la co-somministrazione di 20 mg di lercanidipina non ha comportato alcuna interazione farmacocinetica. Comunque è stato mostrato un incremento medio del 33% della  $C_{max}$  di digossina, mentre l'AUC e la clearance renale non sono state significativamente modificate. È opportuno monitorare attentamente pazienti in concomitante trattamento con digossina per individuare eventuali segni di tossicità da digossina.

#### ***Uso concomitante con altri farmaci***

#### Fluoxetina

Uno studio di interazione con fluoxetina (un inibitore del CYP2D6 e del CYP3A4), condotto in volontari di età pari a  $65 \pm 7$  anni (media  $\pm$  s.d.), non ha mostrato variazioni clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di lercanidipina.

#### Cimetidina

I livelli plasmatici di lercanidipina non subiscono variazioni significative nei pazienti in trattamento con 800 mg/die di cimetidina, ma a dosi più elevate si raccomanda cautela poiché la biodisponibilità e l'effetto ipotensivo della lercanidipina possono aumentare.

#### Simvastatina

In seguito alla co-somministrazione ripetuta di una dose di 20 mg di Zanedip con 40 mg di simvastatina, l'AUC di lercanidipina non è stata significativamente modificata, mentre l'AUC della simvastatina è aumentata del 56% e quella del suo metabolita attivo  $\beta$ -idrossiacido del 28%. È poco probabile che questi cambiamenti siano di rilevanza clinica. Somministrando lercanidipina al mattino e simvastatina la sera, come indicato per questi medicinali, non sono previste interazioni.

#### Diuretici e ACE inibitori

Zanedip somministrato con diuretici e ACE inibitori è stato ben tollerato.

#### Altri medicinali che influenzano la pressione sanguigna

Come per tutti i farmaci antiipertensivi, si può osservare un aumento degli effetti ipotensivi quando Zanedip è somministrato con altri medicinali che influenzano la pressione sanguigna, come ad esempio

alfabloccanti per il trattamento dei sintomi urinari, antidepressivi triciclici, neurolettici. Al contrario si può osservare una riduzione dell'effetto ipotensivo con l'uso concomitante di corticosteroidi.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Non ci sono dati sull'impiego di lercanidipina in gravidanza. Studi effettuati negli animali non hanno evidenziato un effetto teratogeno (vedere paragrafo 5.3), tuttavia, sono stati osservati con altri composti appartenenti alla classe delle diidropiridine. lercanidipina non deve essere somministrato durante la gravidanza o a donne in età fertile che non utilizzino una efficace copertura anticoncezionale.

##### Allattamento

Non è noto se lercanidipina/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Lercanidipina non dovrebbe essere assunto durante l'allattamento.

##### Fertilità

Non sono disponibili dati clinici con lercanidipina. In alcuni pazienti trattati con calcioantagonisti sono state riportate variazioni biochimiche reversibili nella testa degli spermatozoi, che potrebbero pregiudicare la fecondazione. A fronte di ripetute fecondazioni in-vitro non riuscite, e in mancanza di altre spiegazioni, è possibile attribuirne la causa ai calcio-antagonisti.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Lercanidipina altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Pertanto occorre cautela in quanto possono presentarsi capogiri, astenia, senso di affaticamento e, più raramente, sonnolenza.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di lercanidipina alla dose di 10-20 mg una volta al giorno è stata valutata in studi clinici in doppio cieco controllati verso placebo (con 1200 pazienti trattati con lercanidipina e 603 pazienti trattati con placebo) e in studi clinici a lungo termine controllati e non controllati su un totale di 3676 pazienti ipertesi trattati con lercanidipina.

Le reazioni avverse più comunemente riportate negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing sono: edema periferico, mal di testa, arrossamento, tachicardia e palpitazioni

##### Lista tabulata delle reazioni avverse

La tabella sotto riportata mostra l'incidenza delle reazioni avverse riportate in studi clinici e nell'esperienza post-marketing mondiale, con un nesso di causalità almeno possibile, raggruppate secondo la classificazione sistemica organica MedDRA e ordinate secondo la frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza le reazioni avverse osservate sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione sistemica organica secondo MedDRA	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri	Sonnolenza Sincope	
Patologie cardiache	Tachicardia Palpitazioni		Angina pectoris	
Patologie vascolari	Rossore	Ipotensione		
Patologie gastrointestinali		Dispepsia Nausea	Vomito Diarrea	Ipertrofia gengivale <sup>1</sup>

		Dolore addominale		Effluente peritoneale torbido <sup>1</sup>
Patologie epatobiliari				Aumento della transaminasi sierica <sup>1</sup>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Prurito	Orticaria	Angioedema <sup>1</sup>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia		
Patologie renali e urinarie		Poliuria	Pollachiuria	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico	Astenia Affaticamento	Dolore al petto	

<sup>1</sup>reazioni avverse dai report spontanei ricevuti nell'esperienza post-marketing

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Negli studi clinici controllati con placebo l'incidenza di edema periferico è stata dello 0,9% con lercanidipina 10-20 mg e 0,83% con placebo. Questa frequenza ha raggiunto il 2% nella popolazione complessiva dello studio compresi gli studi clinici a lungo termine. Non risultano effetti negativi di lercanidipina sulla glicemia o sulla lipemia.

Alcune diidropiridine possono raramente provocare dolore precordiale o angina pectoris. Molto raramente può verificarsi un aumento della frequenza, della durata e della severità di episodi anginosi acuti in pazienti con angina pectoris pre-esistente. Possono essere osservati isolati casi di infarto miocardico.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Nell'esperienza post-marketing di lercanidipina sono stati riportati alcuni casi di sovradosaggio con un intervallo da 30 a 40 mg fino a 800 mg incluse segnalazioni di tentativo di suicidio.

#### Sintomi

Analogamente alle altre diidropiridine, un sovradosaggio di lercanidipina induce una eccessiva vasodilatazione periferica associata ad ipotensione significativa e tachicardia riflessa. Comunque, a dosaggi molto alti, la selettività periferica può essere persa, causando bradicardia e un effetto inotropo negativo. Le più comuni reazioni avverse associate a casi di overdose sono state ipotensione, capogiri, mal di testa e palpitazioni.

#### Trattamento

L'ipotensione clinicamente significativa richiede un supporto cardiovascolare attivo che include il monitoraggio frequente della funzione cardiaca e respiratoria, il sollevamento degli arti e l'attenzione al volume del fluido circolante e alla produzione di urina.

Visto l'effetto farmacologico prolungato di lercanidipina, è essenziale monitorare per almeno 24 ore la funzione cardiovascolare del paziente c. Poiché il prodotto ha un elevato legame proteico, la dialisi probabilmente non è efficace. I pazienti nei quali ci si aspetta un'intossicazione da moderata a grave devono essere tenuti in osservazione in ospedale.



## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Calcioantagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare – Derivati diidropiridinici.  
Codice ATC: C08CA13

#### Meccanismo d'azione

Lercanidipina è un calcio-antagonista appartenente al gruppo delle diidropiridine che inibisce il flusso del calcio attraverso la membrana cellulare della muscolatura liscia e cardiaca. Il meccanismo della sua azione antipertensiva è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vascolare, con conseguente abbassamento della resistenza periferica totale.

#### Effetti farmacodinamici

Nonostante la sua breve emivita plasmatica, lercanidipina è dotata di un'attività antipertensiva prolungata, dovuta all'elevato coefficiente di ripartizione nella membrana, e non provoca effetti inotropi negativi grazie alla sua elevata selettività vascolare.

Visto che la vasodilatazione indotta da Zanedip è caratterizzata da un graduale instaurarsi dell'effetto, si è verificata soltanto raramente, nei pazienti ipertesi, ipotensione acuta con tachicardia riflessa.

Come per altre 1,4-diidropiridine asimmetriche, l'attività antipertensiva di lercanidipina è dovuta principalmente al suo enantiomero (S).

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia clinica e la sicurezza di lercanidipina alla dose di 10-20 mg una volta al giorno sono state valutate in studi clinici in doppio cieco controllati verso placebo (con 1200 pazienti trattati con lercanidipina e 603 pazienti trattati con placebo) e in studi clinici a lungo termine con pazienti a controllo attivo e incontrollati su un totale di 3676 pazienti ipertesi.

La maggior parte degli studi clinici sono stati condotti in pazienti con ipertensione essenziale lieve o moderata (inclusi pazienti anziani e diabetici), trattati con lercanidipina da sola o in associazione con ACE-Inibitori, diuretici o beta-bloccanti.

Oltre agli studi clinici eseguiti a supporto dell'indicazione terapeutica, un ulteriore studio randomizzato in pazienti con ipertensione severa (pressione diastolica media  $\pm$  d. s. di  $114,5 \pm 3,7$  mmHg) ha dimostrato che la pressione si è normalizzata nel 40% dei 25 pazienti trattati con un dosaggio di 20 mg, in un'unica somministrazione giornaliera, di Zanedip e nel 56% dei 25 pazienti trattati con un dosaggio di 10 mg due volte al giorno. In uno studio clinico controllato, randomizzato, doppio-cieco verso placebo in pazienti con ipertensione sistolica isolata, Zanedip si è dimostrato efficace nell'abbassare la pressione sistolica da un valore medio iniziale di  $172,6 \pm 5,6$  mmHg a  $140,2 \pm 8,7$  mmHg.

Non sono stati eseguiti studi clinici sulla popolazione pediatrica.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### Assorbimento

Zanedip viene completamente assorbito dopo una somministrazione orale di 10-20 mg e picchi plasmatici, rispettivamente di  $3,30$  ng/ml  $\pm$   $2,09$  d.s. e  $7,66$  ng/ml  $\pm$   $5,90$  d.s., si raggiungono dopo circa 1,5-3 ore dalla somministrazione.

I due enantiomeri di lercanidipina mostrano un profilo dei livelli plasmatici simile: il tempo necessario per ottenere la massima concentrazione plasmatica è identico, la concentrazione massima plasmatica e l'AUC sono, in media, 1,2 volte più elevate per l'enantiomero (S) e l'emivita di eliminazione dei due enantiomeri è essenzialmente la stessa. Non è stata osservata interconversione "in vivo" degli enantiomeri.

In seguito ad un elevato metabolismo pre-sistemico la biodisponibilità assoluta di Zanedip, somministrato a pazienti a stomaco pieno per via orale, è circa del 10% e si riduce ad un terzo (1/3) quando somministrato a volontari sani a digiuno.

La disponibilità di lercanidipina, somministrata per via orale, quadruplica quando Zanedip viene ingerito fino a 2 ore dopo un pasto ad alto contenuto di grassi. Conseguentemente, Zanedip deve essere somministrato prima dei pasti.

### Distribuzione

La distribuzione dal plasma ai tessuti ed agli organi è rapida ed ampia.

Il legame di lercanidipina alle proteine plasmatiche è superiore al 98%. Nei pazienti affetti da disfunzioni renali o epatiche di grado severo i livelli proteici nel plasma sono ridotti e la frazione libera del farmaco può aumentare.

### Biotrasformazione

Zanedip viene largamente metabolizzato da CYP3A4; il farmaco non è stato rilevato nelle urine o nelle feci. Esso viene convertito prevalentemente in metaboliti inattivi ed il 50% circa della dose è escreta nelle urine.

Esperimenti “*in vitro*” con microsomi di fegato umano hanno dimostrato che lercanidipina esercita un certo grado di inibizione di CYP3A4 e CYP2D6 a concentrazioni 160 e 40 volte, rispettivamente, più alte di quelle raggiunte al picco nel plasma dopo somministrazione di una dose da 20 mg.

Inoltre, gli studi di interazione nell'uomo hanno mostrato che lercanidipina non modifica i livelli plasmatici di midazolam, un tipico substrato del CYP3A4, o di metoprololo, un tipico substrato di CYP2D6. Perciò, a dosi terapeutiche, non ci si aspetta che Zanedip inibisca la biotrasformazione di farmaci metabolizzati da CYP3A4 e CYP2D6.

### Eliminazione

L'eliminazione avviene essenzialmente mediante biotrasformazione.

L'emivita plasmatica media calcolabile dalla fase terminale di eliminazione è di 8-10 ore e l'attività terapeutica dura 24 ore grazie all'elevato legame alle membrane lipidiche. Non è stato riscontrato accumulo dopo ripetute somministrazioni.

### Linearità/Non linearità

La somministrazione orale di Zanedip porta a livelli plasmatici di lercanidipina non direttamente proporzionali al dosaggio (cinetica non lineare). Dopo l'assunzione di 10, 20 o 40 mg le concentrazioni plasmatiche massime osservate sono state in un rapporto di 1:3:8 e le AUC di concentrazione plasmatica nel tempo in un rapporto di 1:4:18, indicando una saturazione progressiva del metabolismo pre-sistemico. Conseguentemente, la disponibilità aumenta con l'aumento del dosaggio.

### Informazioni aggiuntive su popolazioni speciali

Nei pazienti anziani e nei pazienti affetti da disfunzione renale da lieve a moderata o con compromissione lieve-moderata delle funzioni epatiche, il comportamento farmacocinetico di lercanidipina si è rivelato simile a quello osservato nella popolazione generale dei pazienti; nei pazienti affetti da grave disfunzione renale o in pazienti dializzati sono stati riscontrati livelli più elevati (di circa il 70%) del farmaco. In pazienti affetti da compromissione delle funzioni epatiche da moderata a grave, è probabile un aumento della biodisponibilità sistemica di lercanidipina in quanto il farmaco viene di norma ampiamente metabolizzato nel fegato.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione. Gli studi farmaco-tossicologici negli animali non hanno dimostrato alcun effetto sul sistema nervoso autonomo, sul sistema nervoso centrale o sulla funzione gastrointestinale alle dosi comunemente utilizzate per ottenere l'effetto antipertensivo.

Gli effetti rilevanti osservati negli studi a lungo termine nel ratto e nel cane sono da ritenersi correlati, direttamente o indirettamente, agli effetti già conosciuti in seguito all'uso di dosi elevate di Ca-antagonisti e riflettono prevalentemente un'attività farmacodinamica eccessiva.

Lercanidipina non è genotossica e ha dimostrato di non possedere alcun potenziale cancerogeno.

La fertilità e la funzione riproduttiva nel ratto non sono state alterate dal trattamento con lercanidipina.

Non si è riscontrato alcun effetto teratogeno nel ratto e nel coniglio; tuttavia, lercanidipina, somministrata a dosi elevate nei ratti, ha indotto perdite pre e post impianto e ha ritardato lo sviluppo fetale.

Se somministrata a dosi elevate (12 mg/kg/die del cloridrato) durante il travaglio, lercanidipina ha indotto distocia.

La distribuzione di lercanidipina e/o dei suoi metaboliti negli animali gravidi e la loro escrezione nel latte materno non sono stati valutati.

I metaboliti non sono stati valutati separatamente in studi di tossicità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo della compressa:*

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Sodio carbossimetilamido  
Povidone K30  
Magnesio stearato.

*Film di rivestimento:*

Ipromellosa  
Talco  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 6000  
Ferro ossido (E172).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC opaco ed alluminio.  
Confezioni da 7, 14, 28, 35, 42, 50, 56, 98 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

RECORDATI Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A. - Via Matteo Civitali, 1 - 20148 Milano, ITALIA.

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Zanedip 7 compresse rivestite con film da 20 mg	A.I.C. n. 033224066
Zanedip 14 compresse rivestite con film da 20 mg	A.I.C. n. 033224078
Zanedip 28 compresse rivestite con film da 20 mg	A.I.C. n. 033224080

Zanedip 35 compresse rivestite con film da 20 mg	A.I.C. n. 033224092
Zanedip 42 compresse rivestite con film da 20 mg	A.I.C. n. 033224104
Zanedip 50 compresse rivestite con film da 20 mg	A.I.C. n. 033224116
Zanedip 56 compresse rivestite con film da 20 mg	A.I.C. n. 033224128
Zanedip 98 compresse rivestite con film da 20 mg	A.I.C. n. 033224130
Zanedip 100 compresse rivestite con film da 20 mg	A.I.C. n. 033224142

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 07 gennaio 2004.

Data del rinnovo più recente: 05 luglio 2006.

**10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

Agenzia Italiana del Farmaco