
ADIS TOP TRIALS REVIEW

*Ruolo di lercanidipina
nel trattamento
dell'ipertensione
arteriosa*



Wolters Kluwer
Health

Adis

ADIS TOP TRIALS REVIEW

*Ruolo di lercanidipina nel trattamento
dell'ipertensione arteriosa*

ADIS TOP TRIALS REVIEW

Ruolo di lercanidipina nel trattamento dell'ipertensione arteriosa

ISBN 978 88 7556 396 7

Comitato Editoriale:

Laura Brogelli
Giuliana Gerardo
Giuseppe Montefalcone
Claudio Oliveri
Tiziana Satta
Siobhan Ward

Ha collaborato:

Eliane Bahbouth

Redazione:

Rosy Bajetti
Claudia Traversa

Produzione:

Stefania Ambra
Silvia Ghezzi
Silvia Minora
Rita Sgreccia



Wolters Kluwer
Health

Adis

Wolters Kluwer Health Italy Ltd

© 2008 Wolters Kluwer Health

Via B. Lanino, 5
20144 Milano

Via R. Gigante, 20
00143 Roma

Finito di stampare nel mese di settembre 2008 dalle Arti Grafiche M. Bazzi S.p.A. Milano
Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

Si ringrazia Recordati S.p.A. per il contributo bibliografico fornito.

RKCZZ4657

Indice

INTRODUZIONE	5
LERCANIDIPINA IN MONOTERAPIA	
Double-blind, crossover study of lercanidipine versus amlodipine in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension De Giorgio AL, Orlandini F, Malasoma P, Zappa A. Curr Ther Res Clin Exp 1999; 60: 511-20	8
Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine Lund-Johansen P, Strandén E, Helberg S, et al. J Hypertens 2003; 21: 1003-10	9
High doses of lercanidipine are better tolerated than other dihydropyridines in hypertensive patients with metabolic syndrome: results from the TOLERANCE study Barrios V, Escobar C, de la Figuera M, et al. Int J Clin Pract 2008; 62: 723-8	12
LERCANIDIPINA IN TERAPIA DI ASSOCIAZIONE	
Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA Study Robles NR, Ocon J, Gomez CF, et al. Ren Fail 2005; 27: 73-80	15
Efficacy and safety of lercanidipine versus hydrochlorothiazide as add-on to enalapril in diabetic populations with uncontrolled hypertension Agrawal R, Marx A, Haller H. J Hypertens 2006; 24: 185-92	17
Lercanidipine, enalapril and their combination in the treatment of elderly hypertensive patients: placebo-controlled, randomized, crossover study with four ABPM Puig JG, Calvo C, Luurila O, et al. J Hum Hypertens 2007; 21: 917-24	19
KEY POINTS	21
Bibliografia	22

INTRODUZIONE

L'ipertensione arteriosa rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare maggiore che contribuisce in modo diretto all'insorgenza di eventi coronarici e cerebrovascolari; la riduzione dei livelli pressori permette di diminuire significativamente l'incidenza di ictus e di eventi coronarici^{1,2}. Le linee guida sull'ipertensione della *European Society of Hypertension* (ESH) e della *European Society of Cardiology* (ESC) hanno confermato l'importanza di raggiungere in tutti i pazienti valori pressori target < 140/90 mmHg (< 130/80 mmHg nei pazienti diabetici e in quelli a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato) e sottolineato l'importanza della riduzione della pressione arteriosa nella prevenzione di eventi maggiori³.

In tutti i pazienti ipertesi, le linee guida ESH-ESC 2007 raccomandano modifiche dello stile di vita e, qualora sia necessario un trattamento farmacologico, indicano come scelte terapeutiche tutte le principali classi di farmaci antipertensivi (diuretici, calcioantagonisti, ACE-inibitori, sartani, β -bloccanti) impiegati in monoterapia o in associazione³. Le attuali linee guida hanno ridimensionato il ruolo di farmaci di prima scelta nel trattamento dell'ipertensione attribuito ai diuretici tiazidici nel settimo rapporto del *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC7)⁴. Inoltre, le stesse linee guida indicano che la terapia con β -bloccanti si è rivelata utile in pazienti con storia di angina pectoris, scompenso cardiaco e recente infarto miocardico, mentre il ruolo dei calcioantagonisti appare ampliato, sulla base dei risultati di molteplici studi e di metanalisi che hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di questa classe di farmaci nell'ipertensione^{1,5,6}.

Indipendentemente dal farmaco impiegato, la monoterapia riesce a ottenere il raggiungimento dei target pressori soltanto in una percentuale limitata di pazienti. Pertanto, nella maggioranza dei soggetti ipertesi è necessario ricorrere all'associazione di 2 o più farmaci per raggiungere gli obiettivi pressori. In questo caso, l'utilizzo di associazioni fisse di farmaci permette una semplificazione dello schema terapeutico e il miglioramento della *compliance*.

Le linee guida sottolineano, inoltre, l'importanza di prestare un'attenzione particolare agli effetti collaterali dei farmaci, principale causa di scarsa *compliance* terapeutica, e di privilegiare farmaci somministrabili una singola volta al giorno, in grado di assicurare un adeguato controllo pressorio nell'arco delle 24 ore³.

RUOLO DI LERCANIDIPINA, CALCIOANTAGONISTA DI NUOVA GENERAZIONE

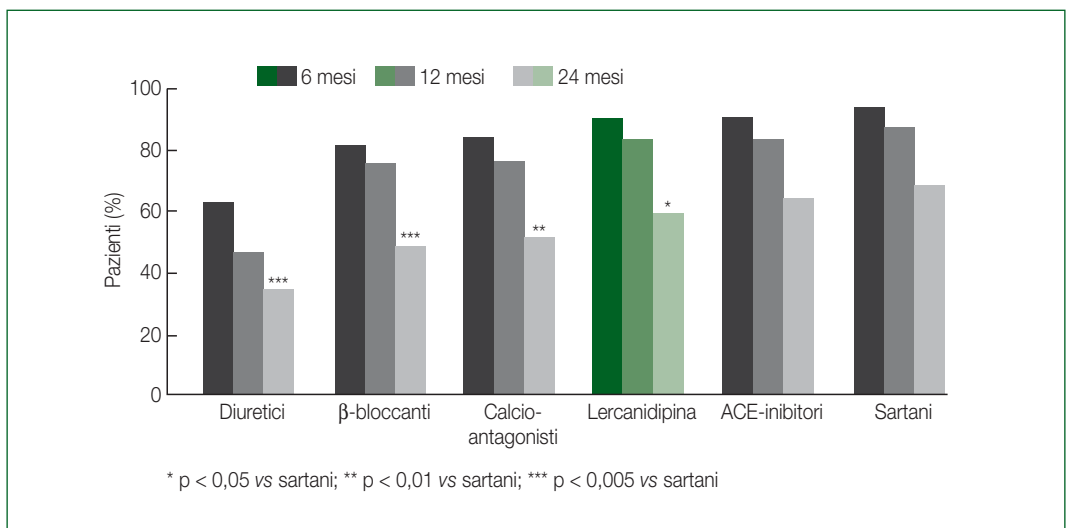
Sulla base di queste premesse, di particolare interesse appare il profilo d'azione di lercanidipina, calcioantagonista diidropiridinico di terza generazione, caratterizzato da un'elevata lipofilia, da un inizio d'azione graduale e da una durata d'azione prolungata nelle 24 ore⁷. L'efficacia antipertensiva di lercanidipina è stata dimostrata in pazienti con ipertensione essenziale lieve o moderata in monoterapia e in associazione⁸⁻¹⁸. La sua azione antipertensiva si è dimostrata simile a quella di altri calcioantagonisti, ma con una minore propensione a causare edema periferico rispetto al calcioantagonista di prima generazione nifedipina o a quello di seconda generazione amlodipina. La sicurezza di lercanidipina è stata evidenziata in studi condotti in pazienti anziani^{19,20}, in pazienti con diabete mellito e ipertensione non controllata²¹, in soggetti affetti da sindrome metabolica¹⁵ o da insufficienza renale cronica²². Nello studio ZAFRA, condotto su pazienti con insufficienza renale cronica, non si sono verificati casi di edema periferico nei pazienti trattati con lercanidipina²². In questo

studio, l'aggiunta di lercanidipina per 6 mesi al trattamento con ACE-inibitori o sartani è risultata associata a un aumento della *clearance* della creatinina (in media, da 41,8 a 45,8 ml/min; $p = 0,019$), oltre a una riduzione dei valori pressori medi e della colesterolemia plasmatica (da 221 a 211 mg/dl; $p = 0,001$). La minore incidenza di edemi periferici con lercanidipina, rispetto ad amlodipina (9,8% vs 33,3%, rispettivamente; $p = 0,011$), è stata dimostrata in uno studio effettuato in donne in postmenopausa^[23]. Lo studio TOLERANCE, che ha confrontato la tollerabilità di amlodipina, nifedipina e lercanidipina ad alto dosaggio in pazienti ipertesi con sindrome metabolica, ha evidenziato un'incidenza inferiore di eventi avversi e, particolarmente, di eventi avversi dovuti a vasodilatazione (come edema, gonfiore, vampate, cefalea) nei pazienti trattati con lercanidipina, rispetto ad amlodipina o nifedipina^[11].

Considerando i dati relativi all'impiego di lercanidipina in combinazione, l'associazione lercanidipina/enalapril è risultata efficace e ben tollerata, con il vantaggio, rispetto all'associazione classica ACE-inibitore/diuretico, di non influire negativamente né sul metabolismo glucidico, né sulla resistenza all'insulina^[21,24]. Nei pazienti anziani, l'associazione lercanidipina/enalapril si è dimostrata ben tollerata e più efficace, rispetto ai suoi singoli componenti^[20]. Infine, e non ultimo, questa associazione potrebbe rivelarsi particolarmente utile nei pazienti affetti da insufficienza renale, come sembrerebbe indicare lo studio ZAFRA, precedentemente citato^[22].

Il trattamento con lercanidipina sembra poter presentare vantaggi anche in termini di aderenza del paziente al trattamento. È noto come un'adeguata *compliance* sia essenziale per l'efficacia della terapia antipertensiva. In uno studio prospettico della durata di 24 mesi, che ha valutato la persistenza al trattamento con diverse classi di farmaci antipertensivi, il tasso di persistenza è risultato più elevato nei pazienti in terapia con sartani (68,5%) e ACE-inibitori (64,5%), verso calcioantagonisti (51,6%; $p < 0,05$), β -bloccanti (44,8%; $p < 0,05$) e diuretici (34,4%; $p < 0,01$)^[25]. Il tasso di persistenza era tuttavia significativamente più elevato nei pazienti trattati con lercanidipina rispetto ad altri calcioantagonisti (59,3% vs 46,6%; $p < 0,05$) [Figura 1].

Figura 1. Tasso di persistenza alla terapia dopo 6, 12 e 24 mesi in diversi sottogruppi di pazienti trattati con diuretici, β -bloccanti, calcioantagonisti, lercanidipina, ACE-inibitori e sartani (riprodotta da^[25]).



LERCANIDIPINA IN MONOTERAPIA



Studio crossover con lercanidipina e amlodipina nell'ipertensione essenziale lieve-moderata

De Giorgio AL, Orlandini F, Malasoma P, Zappa A. Double-blind, crossover study of lercanidipine versus amlodipine in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension. *Curr Ther Res Clin Exp* 1999; 60: 511-20

OBJECTIVE AND METHODS

The antihypertensive activity of lercanidipine was compared with that of amlodipine in a randomized, active-controlled, double-blind, crossover study in patients with mild-to-moderate essential hypertension. After a 2-week washout period and a 3-week placebo run-in period, 20 patients were treated with either lercanidipine 20 mg or amlodipine 10 mg once daily for 4 weeks. Subsequently, after 2 weeks of placebo washout, patients underwent another 4-week period of the alternative treatment. Heart rate and blood pressure were measured before and at the end of each treatment period by means of a standard sphygmomanometer and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM).

RESULTS

The ABPM profiles were super-imposable and demonstrated a delayed peak effect of both drugs. After 4 weeks of active treatment, lercanidipine-treated patients had significant decreases ($P < 0.01$) in systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) (20.31 mm Hg and 13.13 mm Hg, respectively) that were greater, although not significantly greater, than those observed in the amlodipine group (13.25 mm Hg [$P < 0.05$] and 10.45 mm Hg [$P < 0.05$], respectively). Heart rate did not change significantly. After the first 4 weeks, 86% and 56% of patients in the lercanidipine and amlodipine groups, respectively, responded to treatment, whereas 67% and 86%, respectively, responded after the second 4-week treatment period.

CONCLUSIONS

Results of this study suggest that lercanidipine was as effective as amlodipine in lowering SBP and DBP in patients with mild-to-moderate essential hypertension. Both drugs are known to exhibit a good safety profile; however, because of the limited sample size, safety claims could not be made.

In questo studio clinico controllato, *crossover*, in doppio cieco, dopo un periodo di *run-in* di 3 settimane con placebo 20 pazienti (11 uomini e 9 donne, età media 56 anni circa) con ipertensione lieve-moderata hanno ricevuto, secondo una sequenza randomizzata, lercanidipina alla dose di 20 mg uid per 4 settimane e, dopo un periodo di *wash-out* di 2 settimane, amlodipina alla dose di 10 mg uid per altre 4 settimane (gruppo 1) oppure amlodipina 10 mg uid per 4 settimane e, dopo un *wash-out* di 2 settimane, lercanidipina 20 mg (gruppo 2); 16 pazienti hanno completato il trattamento secondo il protocollo.

Al basale di ciascun periodo di trattamento, nei due gruppi sono stati registrati valori simili di pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD). Al termine del trattamento, nel gruppo trattato con lercanidipina sono state osservate diminuzioni significative ($p < 0,01$) nella PAD

(*endpoint* primario) e nella PAS (Figura 1). Un analogo effetto antipertensivo è stato registrato nel gruppo trattato con amlodipina. Non sono state riscontrate differenze significative tra i due trattamenti.

La Tabella 1 riporta il numero di pazienti che hanno risposto alla terapia e quelli che hanno ottenuto la normalizzazione dei livelli di pressione arteriosa alla fine di ciascun periodo di trattamento.

Il monitoraggio della pressione arteriosa nelle 24 ore ha confermato l'efficacia dei due farmaci, che hanno ridotto in misura analoga PAD e PAS, mantenendo il tipico profilo circadiano e con un picco dell'azione antipertensiva circa 6 ore dopo la somministrazione del farmaco. Il controllo pressorio ottenuto con i due farmaci è risultato simile considerando sia l'intero arco delle 24 ore sia, separatamente, il periodo diurno e quello

Figura 1. Pressione arteriosa sistolica (■) e diastolica (●) misurate prima (P) e dopo (D) 4 settimane di trattamento con lercanidipina 20 mg uid seguita da amlodipina 10 mg uid (gruppo 1) o amlodipina 10 mg uid seguita da lercanidipina 20 mg uid (gruppo 2) in pazienti con ipertensione arteriosa lieve-moderata (riprodotta da^[14]).

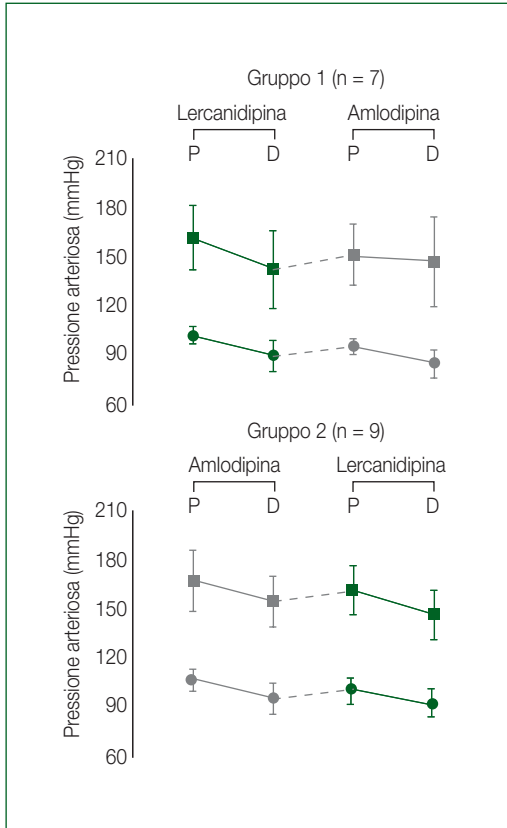


Tabella 1. Numero e percentuale di responders (pazienti con PAD ≤ 90 mmHg o riduzione della PAD ≥ 10 mmHg) e pazienti normalizzati (PAD ≤ 90 mmHg) alla fine di ciascun periodo di trattamento di 4 settimane (riprodotta da^[14]).

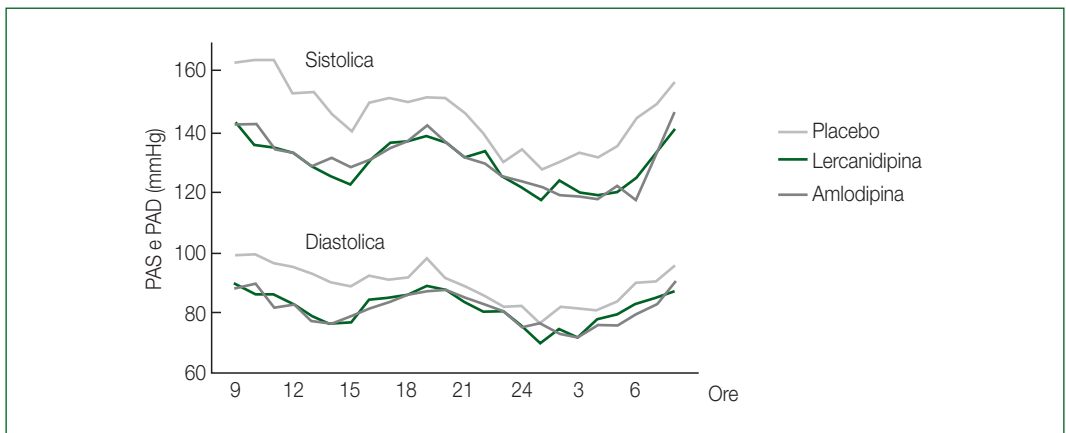
	Responders	Normalizzati
Lercanidipina		
Periodo 1 (n = 7)	6 (86)	6 (86)
Periodo 2 (n = 9)	6 (67)	5 (56)
Amlodipina		
Periodo 1 (n = 9)	5 (56)	3 (33)
Periodo 2 (n = 7)	6 (86)	6 (86)

notturno. Pertanto, la monosomministrazione giornaliera ha consentito di mantenere l'effetto antipertensivo per l'intero periodo delle 24 ore (Figura 2).

CONCLUSIONI

- Lercanidipina in monosomministrazione giornaliera per 4 settimane in pazienti con ipertensione essenziale da lieve a moderata ha ottenuto una significativa riduzione della pressione arteriosa, mantenuta nell'arco delle 24 ore.
- L'effetto antipertensivo di lercanidipina è risultato paragonabile a quello di amlodipina.
- Entrambi i farmaci in studio hanno mostrato un buon profilo di tollerabilità.

Figura 2. Monitoraggio della pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD) nelle 24 ore; pazienti trattati con lercanidipina 20 mg/die, amlodipina 10 mg/die o placebo (riprodotta da^[14]).





Insorgenza di edema periferico in donne in età postmenopausale ipertese trattate con calcioantagonisti

Lund-Johansen P, Stranden E, Helberg S, et al. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine. *J Hypertens* 2003; 21: 1003-10

OBJECTIVE

Objective of the study was to compare the leg oedema-forming potential of two different dihydropyridine calcium channel blockers in postmenopausal women.

DESIGN

A total of 92 postmenopausal hypertensive patients [systolic blood pressure (SBP) 150-179 mm Hg or diastolic blood pressure (DBP) 95-109 mm Hg] were randomized to receive a 4-week treatment with either 10 mg/day lercanidipine (n = 48) or 5 mg/day amlodipine (n = 44), with force-titration to 20 and 10 mg/day, respectively for an additional 4 weeks.

METHODS

Leg volume was measured by water displacement volumetry, patients were questioned for symptoms and a physical examination was performed to detect the presence of oedema.

RESULTS

A total of 77 patients completed the study, without a major protocol violation and were included in the primary analysis. Leg volume increase from baseline was significantly higher in the amlodipine than in the lercanidipine group (60.4 ± 8.6 versus 5.3 ± 8.1 ml; $P < 0.001$). The percentage of patients with evidence of oedema on physical examination (33.3 versus 9.8%; $P = 0.011$) and with symptoms of leg swelling (63.9 versus 22%; $P < 0.001$) and leg heaviness (47.2 versus 12.2%; $P < 0.001$) was also greater with amlodipine compared with lercanidipine. A positive correlation was found between leg volume and sign or symptoms of oedema ($P < 0.001$). Both drugs reduced SBP and DBP, with no significant differences between treatments. No correlation was found between leg volume changes from baseline and the antihypertensive effect of either drug.

CONCLUSIONS

In postmenopausal females with mild to moderate hypertension the oedema formation of lercanidipine was significantly less than that of amlodipine, despite no significant differences in the antihypertensive effect.

Il potenziale effetto edemigeno di due calcioantagonisti, lercanidipina e amlodipina, è stato confrontato in 92 donne in età postmenopausale (media circa 60 anni) con ipertensione lieve-moderata; questa tipologia di pazienti è particolarmente a rischio di edema. Dopo 2 settimane di *run-in* con placebo, le pazienti sono state randomizzate al trattamento con lercanidipina alla dose di 10 mg uid o amlodipina 5 mg uid per 4 settimane; nelle pazienti che, alla fine di questo primo periodo di trattamento, mantenevano valori pressori $> 120/80$ mmHg, il dosaggio del farmaco in studio è stato raddoppiato. Quarantuno pazienti nel gruppo lercanidipina e 36 nel gruppo amlodipina hanno completato lo

studio. Tre pazienti del gruppo amlodipina hanno interrotto il trattamento per edema agli arti inferiori, mentre nel gruppo lercanidipina non si è verificato alcun abbandono prematuro dello studio dovuto a edema.

La valutazione volumetrica a livello della gamba non ha fatto registrare variazioni significative nel gruppo lercanidipina, ma ha evidenziato un aumento nel gruppo amlodipina (Figura 1); a 8 settimane, le variazioni rispetto al basale sono state $5,3 \pm 8,1$ ml nel gruppo lercanidipina e $60,4 \pm 8,6$ nel gruppo amlodipina ($p < 0,001$). Nell'analisi *per protocol*, la percentuale di donne con segni clinici di edema è risultata significativamente inferiore nel gruppo lercanidipina (9,8 versus 33,3% nel gruppo

Figura 1. A) Volume dell'arto (media \pm DS) per settimana di trattamento e (B) variazione media alla settimana 8 rispetto al basale in donne in età postmenopausale ipertese. * $p < 0,001$ (riprodotta da^[23]).

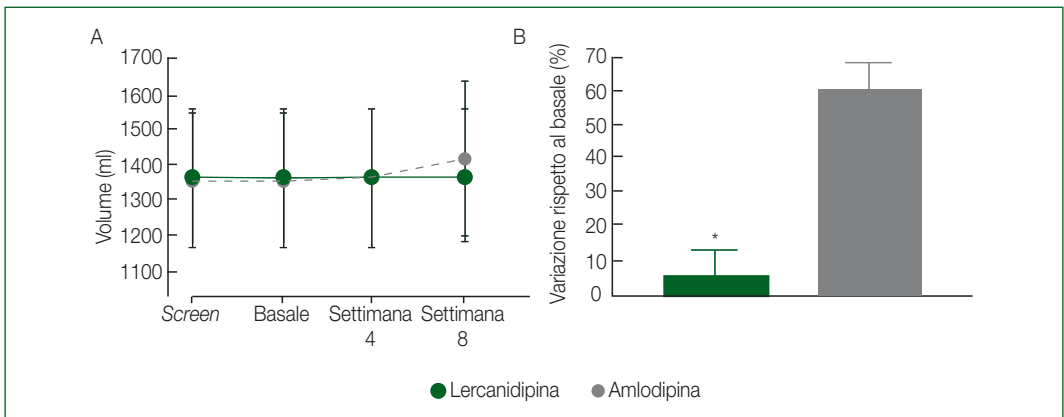
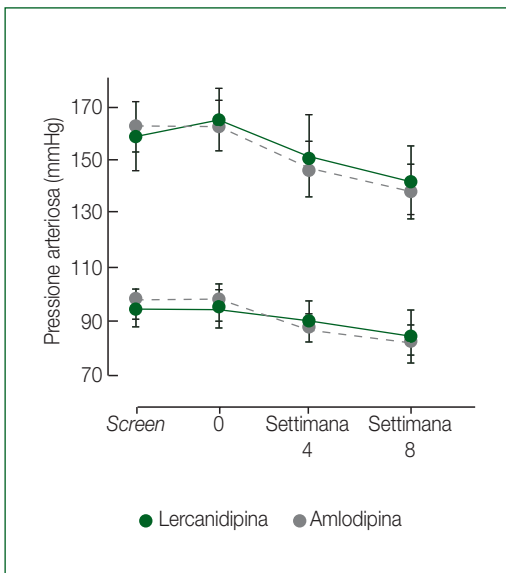


Figura 2. Andamento dei valori di pressione arteriosa nelle 8 settimane di trattamento (riprodotta da^[23]).



amlodipina; $p = 0,011$). Analogamente, nel gruppo trattato con lercanidipina è risultata minore la percentuale di pazienti che lamentavano sintomi di pesantezza degli arti o gonfiore delle gambe, rispetto al gruppo amlodipina (rispettivamente, 12,2 versus 47,2% e 22 versus 63,9%).

A otto settimane non sono state registrate significative differenze tra i due calcioantagonisti nella riduzione della pressione arteriosa (PA) sistolica e diastolica (Figura 2) e nella percentuale di pazienti che hanno raggiunto una normalizzazione pressoria, cioè $PA \leq 140/90$ mmHg (56% nel gruppo trattato con lercanidipina, 67% in quelle trattate con amlodipina; $p = 0,343$). Non è stata osservata alcuna correlazione tra riduzione dei valori pressori e variazione del volume delle gambe.

Complessivamente, l'incidenza di eventi avversi – nessuno dei quali grave – è risultata pari al 35% nel gruppo trattato con lercanidipina e al 57% in quello trattato con amlodipina.

CONCLUSIONI

- Nelle pazienti trattate per 8 settimane con lercanidipina 20 mg/die l'effetto antipertensivo è risultato simile a quello rilevato in pazienti trattate per 8 settimane con amlodipina 10 mg/die, ma l'incidenza di edema delle gambe, misurato con tecnica volumetrica obiettiva, è risultata significativamente inferiore.
- Non sono state riscontrate correlazioni tra variazione del volume degli arti inferiori e livelli pressori.
- In coerenza con i risultati della volumetria, l'incidenza dei segni e dei sintomi (gonfiore e pesantezza) associati all'edema delle gambe è risultata significativamente maggiore nel gruppo amlodipina.



Tollerabilità di lercanidipina ad alte dosi rispetto ad altri calcio-antagonisti diidropiridinici in pazienti con sindrome metabolica

Barrios V, Escobar C, de la Figuera M, et al. High doses of lercanidipine are better tolerated than other dihydropyridines in hypertensive patients with metabolic syndrome: results from the TOLERANCE study. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 723-8

AIMS/INTRODUCTION

The *TOLERabilidad de LERcanidipino 20 mg frente a Amlodipino y Nifedipino en CondicionEs normales de uso* study was aimed to compare the tolerability of high doses of lercanidipine with amlodipine and nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS) in the treatment of hypertension in daily clinical practice.

PATIENTS/METHODS

Essential hypertensives ≥ 18 years, treated during at least 1 month with lercanidipine 20 mg, amlodipine 10 mg or nifedipine GITS 60 mg, after a previous treatment course of at least 1 month with half the dose of the corresponding drugs were included. We present the data of the subgroup of patients with metabolic syndrome (MetS).

RESULTS

Three hundred and thirty-seven of the 650 study population fulfilled criteria of MetS, 233 (69.1%) on lercanidipine and 104 (30.9%) on amlodipine/nifedipine GITS. Overall, a significantly lower proportion of lercanidipine-treated patients showed adverse reactions (ARs) when compared with patients receiving other-dihydropyridines (DHPs) (60.1% vs. 73.1%, $p = 0.003$). Similarly, the most common vasodilation-related ARs (oedema, swelling, flushing and headache) were significantly less frequent in lercanidipine group (all $p < 0.01$).

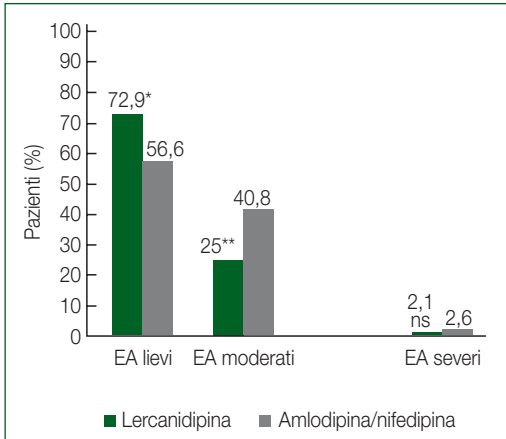
CONCLUSION

In conclusion, lercanidipine appears to exhibit a better tolerability profile and less vasodilation-related ARs compared with other DHPs in hypertensive patients with MetS.

La sindrome metabolica può essere definita come aggregato di fattori di rischio cardiovascolare, i cui componenti essenziali comprendono ridotta tolleranza al glucosio, ipertensione, obesità, ipertrigliceridemia e ipocolesterolemia HDL. Il paziente affetto da sindrome metabolica presenta un rischio aumentato di sviluppare diabete e di malattia cardiovascolare (CV); l'intervento sullo stile di vita e la terapia dei singoli fattori di rischio sono fondamentali per prevenire il rischio di eventi CV. In questo articolo sono riportati i dati relativi al sottogruppo di 337 pazienti ipertesi con sindrome metabolica arruolati nello studio multicentrico osservazionale trasversale TOLERANCE, che ha confrontato la tollerabilità, in particolare gli eventi avversi da vasodilatazione, e l'efficacia di lercanidipina e di altre diidropiridine ad alte dosi. I pazienti sono stati trattati con lercanidipina (dose iniziale 10 mg/die per almeno un mese, aumentata a 20 mg/die in caso di mancata

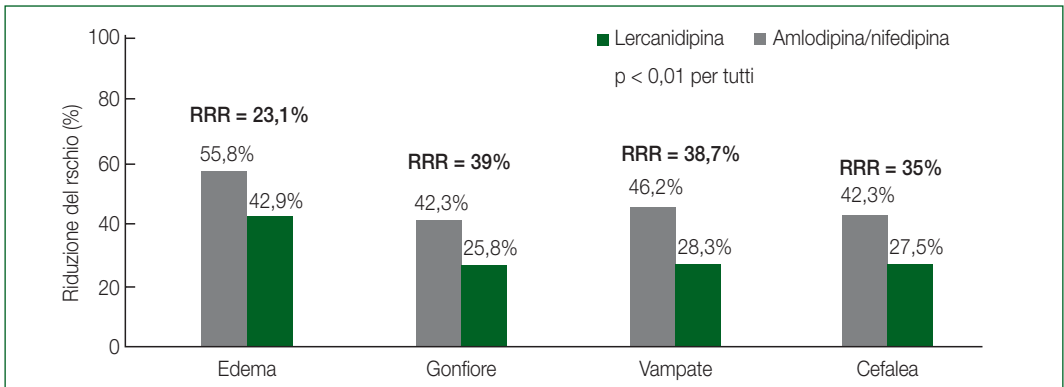
risposta) o amlodipina/nifedipina GITS (dosi iniziali 5 e 30 mg/die per almeno un mese, aumentate a 10 e 60 mg/die in caso di mancata risposta). Per quanto riguarda l'efficacia antipertensiva, è stata osservata una significativa differenza nella riduzione dei valori pressori tra basse dosi e alte dosi, senza differenze tra i gruppi di trattamento; la percentuale di pazienti con adeguato controllo pressorio è risultata del 41,4% nel gruppo lercanidipina e del 35% nel gruppo amlodipina/nifedipina GITS ($p = ns$). La percentuale di pazienti che hanno richiesto l'aggiunta di altri farmaci antipertensivi e il tipo di farmaci utilizzati sono risultati simili nei due gruppi. Per quanto riguarda la tollerabilità, tra i pazienti trattati con dosi elevate la percentuale di pazienti che hanno segnalato eventi avversi mediante il questionario predisposto è risultata significativamente minore nel gruppo lercanidipina rispetto al gruppo amlodipina/nifedipina (rispettivamente, 60,1 vs 73,1%; $p = 0,003$). Anche tra i pazienti trattati con dosi basse è stato

Figura 1. Distribuzione di severità degli eventi avversi (EA) in base alla terapia antipertensiva. * $p = 0,03$ e ** $p = 0,04$ entrambi lercanidipina vs amlodipina/nifedipina; ns = differenza non significativa tra i due gruppi (elaborata dai dati originali).



osservata una minore segnalazione di eventi avversi nel gruppo lercanidipina rispetto al gruppo di confronto (39,9% vs 54,8%; $p = 0,02$). In entrambi i gruppi l'evento più frequente è stato l'edema alla caviglia (42,9% nel gruppo lercanidipina vs 55,8% nel gruppo amlodipina/nifedipina; $p = 0,007$); queste percentuali sono superiori a quelle rilevate in altri studi, sia per la maggiore predisposizione all'edema dei pazienti di questo studio sia per la differente modalità di rilevazione degli eventi. Quasi tutti gli eventi hanno presentato un'incidenza maggiore nel gruppo amlodipina/nifedipina GITS; la distribuzione degli eventi avversi in termini di severità è risultata a favore del gruppo lercanidipina (Figura 1). La Figura 2 mostra la riduzione del rischio per gli eventi avversi più frequenti correlati alla vasodilatazione.

Figura 2. Riduzione del rischio relativo per gli eventi avversi più frequenti correlati alla vasodilatazione nei pazienti con sindrome metabolica trattati con diidropiridine durante lo studio TOLERANCE (riprodotta da Barrios¹¹).



La *compliance* al trattamento è stata buona in un'ampia maggioranza di pazienti (93,7% lercanidipina vs 92,7% amlodipina/nifedipina, $p = ns$). Il 91,5% dei pazienti del gruppo

lercanidipina ha continuato lo stesso trattamento, mentre nel gruppo amlodipina/nifedipina il 55,9% non ha variato il regime di trattamento ($p < 0,001$).

CONCLUSIONI

- In pazienti ipertesi con sindrome metabolica, nei quali il controllo pressorio è spesso difficoltoso, lercanidipina ha mostrato un effetto antipertensivo simile e un profilo di tollerabilità migliore rispetto alle diidropiridine di confronto.
- L'incidenza degli eventi avversi correlati alla vasodilatazione, ai quali questi pazienti sono particolarmente sensibili, poiché spesso politrattati, è stata minore nel gruppo lercanidipina rispetto al gruppo amlodipina/nifedipina.

LERCANIDIPINA IN TERAPIA DI ASSOCIAZIONE



Lercanidipina in pazienti con insufficienza renale cronica

Robles NR, Ocon J, Gomez CF, et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA Study. *Ren Fail* 2005; 27: 73-80

OBJECTIVE

The objective was primary to evaluate the safe use of a new calcium channel blocker, lercanidipine, in patients with chronic renal failure (CRF). The secondary objective was to study the protective effect of calcium channel blocker on renal function in CRF patients previously treated with ACE-inhibitors or angiotensin receptor blockers.

DESIGN AND METHODS

The study recruited 203 CRF patients (creatinine > 1.4 mg/dl for males, creatinine > 1.2 mg/dl for females, or creatinine clearance < 70 ml/min). All patients were receiving ACE-inhibitors (63.4%) or angiotensin II antagonist (36.6%) therapy, but they had higher blood pressure than recommended for CRF (130/85 mmHg). No patients were under diuretic treatment. Patients were clinically evaluated 1, 3, and 6 months after starting treatment with lercanidipine. Samples for urine and blood examination were taken during the examination. When needed, a third drug was added to the treatment, excluding diuretics. Creatinine clearance was measured using 24 h urine collection.

RESULTS

175 patients rendered valuable for the study (age 63.9 ± 11.9 years, 52.9% males and 47.1% females). Blood pressure (BP) significantly decreased from $162 \pm 17/93 \pm 8.3$ mmHg to $132 \pm 12/78 \pm 6$ mmHg. 89.2% of patients showed a significant BP reduction, and 58.1% achieved optimal BP control (< 130/85 mmHg). Seven patients (3.4%) showed untoward effects. Not one case of edema was detected, and the prevalence of adverse effects related to vasodilatation was extremely low (three patients, 1.48%). Plasmatic creatinine did not change (1.9 ± 0.5 baseline versus 1.9 ± 0.6 mg/dl), but creatinine clearance increased at the end visit (41.8 ± 16.0 baseline versus 45.8 ± 18.0 ml/min; $p = 0.019$). Plasmatic cholesterol also decreased from 221 ± 46 to 211 ± 35 mg/dl ($p = 0.001$).

CONCLUSIONS

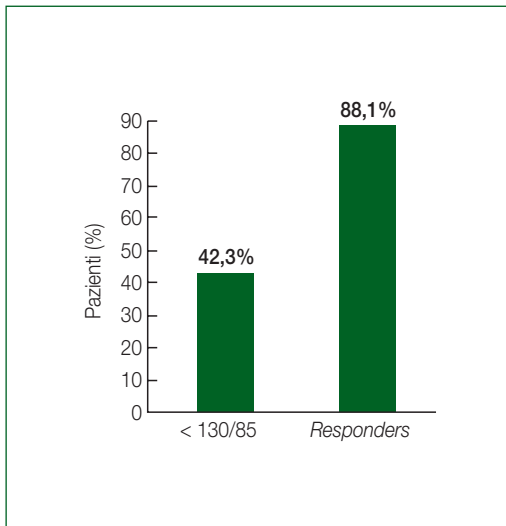
Lercanidipine showed a high antihypertensive effect in CRF patients. It has a good tolerability profile and showed an interesting effect on plasmatic lipids. An improvement in renal function, measured through creatinine clearance, was detected.

L'ipertensione arteriosa è uno dei fattori principali nella progressione dell'insufficienza renale cronica (IRC). Lo studio ZAFRA è stato condotto allo scopo di valutare efficacia e sicurezza di lercanidipina in pazienti con IRC e di studiare il potenziale effetto nefroprotettivo dei calcio-antagonisti in questi pazienti. Sono stati studiati 175 pazienti (53% uomini; età media $63,9 \pm 11$ anni, oltre 75% obesi o sovrappeso) con IRC (58,9% moderata, 28,6% lieve e 12,6% severa) e un controllo pressorio insufficiente nonostante il trattamento con ACE-inibitori o antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (*angiotensin II receptor blockers*, ARB). I pazienti sono stati

trattati con lercanidipina alla dose di 10 mg/die, in aggiunta al trattamento antipertensivo preesistente. Dopo 1 mese, la pressione arteriosa sistolica (PAS) e quella diastolica (PAD) hanno fatto registrare una riduzione significativa (da $162 \pm 16,6/93,2 \pm 8,3$ a $142,8 \pm 15,5/83,2 \pm 8,1$ mmHg; $p < 0,001$). Analoghi risultati sono stati osservati ai controlli a 3 e 6 mesi, quando la riduzione media della PA è stata $-29,8/-14,5$ mmHg. Dopo 6 mesi di trattamento, la percentuale di pazienti con controllo dei valori pressori (< 130/85 mmHg) è stata del 42,3%, la percentuale di *responders* dell'88,1% (Figura 1), mentre la percentuale di pazienti che hanno

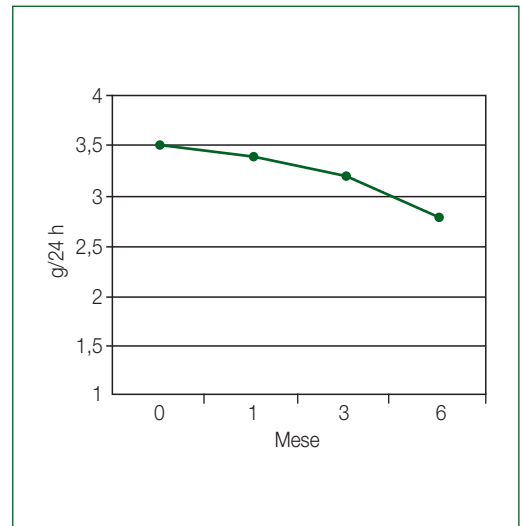
dovuto ricorrere a un terzo farmaco antipertensivo è stata del 41,5%. Il trattamento di combinazione è risultato ben tollerato; per quanto riguarda i parametri biochimici, a 6 mesi è stata rilevata una significativa riduzione dei livelli di colesterolo totale ($p = 0,001$) e di trigliceridi ($p = 0,0018$).

Figura 1. Percentuale di pazienti ipertesi con insufficienza renale cronica che hanno ottenuto il controllo pressorio e di *responders* alla terapia con 10 mg di lercanidipina in aggiunta ad ACE-inibitori o ARB per 6 mesi (elaborata da^[22]).



Considerando i parametri di funzionalità renale, a 6 mesi sono stati osservati un significativo ($p = 0,019$) miglioramento della *clearance* della creatinina e una significativa riduzione della proteinuria, da $3,5 \pm 3,2$ a $2,8 \pm 2,8$ g/die ($p = 0,0155$) [Figura 2], senza variazioni dei livelli plasmatici e urinari di creatinina.

Figura 2. Diminuzione delle proteinuria nei 6 mesi di trattamento con 10 mg di lercanidipina in aggiunta ad ACE-inibitori o ARB in pazienti ipertesi con insufficienza renale cronica (riprodotta da^[22]).



CONCLUSIONI

- In pazienti con insufficienza renale cronica che non hanno raggiunto un adeguato controllo pressorio con ACE-inibitori o ARB, l'aggiunta al trattamento di lercanidipina 10 mg/die ha mostrato una buona efficacia antipertensiva e una buona tollerabilità.
- I risultati di questo studio possono supportare l'ipotesi, tuttora da verificare, che un trattamento prolungato con lercanidipina, qualora associata a ACE-inibitori o ARB, possa contribuire a diminuire la proteinuria e a migliorare la progressione dell'insufficienza renale.



Lercanidipina versus idroclorotiazide come *add-on* a enalapril in diabetici con ipertensione non controllata

Agrawal R, Marx A, Haller H. Efficacy and safety of lercanidipine versus hydrochlorothiazide as add-on to enalapril in diabetic populations with uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2006; 24: 185-92

OBJECTIVE

Angiotensin-converting enzyme inhibitors plus dihydropyridine calcium channel blockers or low-dose thiazide diuretics are considered first-line therapies in hypertensive diabetic patients as glucose metabolism is not relevantly affected. Most diabetic patients require at least two different drug classes to achieve the recommended target blood pressure of 130/85 mmHg. This controlled clinical trial investigated the calcium channel blocker lercanidipine versus hydrochlorothiazide (HCTZ) as add-on in diabetic patients with uncontrolled hypertension on enalapril monotherapy.

METHODS

Overall, 174 patients (18-80 years old, well-controlled diabetes type 1 or 2, mild to moderate hypertension) were included in a 2-week placebo run-in followed by 4 weeks on enalapril 20 mg. Subsequently, 135 non-responders (90 mmHg \leq mean sitting diastolic blood pressure \leq 109 mmHg) were randomized to 20 weeks of double-blind add-on therapy to enalapril with either lercanidipine 10 mg (n = 69) or HCTZ 12.5 mg (n = 66). The primary study objective was to prove non-inferiority of lercanidipine add-on versus HCTZ add-on in reducing sitting diastolic blood pressure; response rates and tolerability data were also observed.

RESULTS

Both add-on treatments clearly decreased diastolic blood pressure to a greater extent than enalapril monotherapy (mean \pm SD changes at study end: lercanidipine, -9.3 mmHg; HCTZ, -7.4 mmHg); non-inferiority of lercanidipine versus HCTZ was formally proven. Blood pressure response rates reached 69.6% on enalapril plus lercanidipine as compared with 53.6% on enalapril plus HCTZ (difference between treatments, P > 0.05). Blood pressure of 130/85 mmHg or less was achieved in 30.4% of patients on lercanidipine add-on and in 23.2% of those randomized to HCTZ add-on (P > 0.05). Both treatment regimens were well tolerated.

CONCLUSION

Lercanidipine add-on showed comparable efficacy to HCTZ add-on in diabetic patients with hypertension badly controlled on angiotensin-converting enzyme inhibitor monotherapy. The blood pressure response rates seemed to be somewhat higher following enalapril plus lercanidipine than enalapril plus HCTZ.

Dopo 4 settimane di trattamento con l'ACE-inibitore enalapril alla dose di 20 mg/die in monoterapia, 135 pazienti diabetici ipertesi non responsivi alla terapia hanno ricevuto come trattamento aggiuntivo lercanidipina 10 mg/die o idroclorotiazide (HCTZ) 12,5 mg/die, secondo un disegno sperimentale randomizzato, in doppio cieco. Dopo 20 settimane di trattamento di associazione, sia i pazienti del gruppo trattato con lercanidipina sia quelli del gruppo trattato con HCTZ hanno presentato una significativa riduzione della pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD) [Figura 1].

Una stratificazione della popolazione in studio

secondo i livelli di glicemia a digiuno alla settimana 4 ha rivelato che livelli pressori maggiori erano registrati nei pazienti con livelli superiori di glicemia. Alla fine dello studio, nel limitato sottogruppo di pazienti con livelli glicemici più elevati al basale, 110-126 mg/dl, il trattamento *add-on* con lercanidipina ha permesso di ottenere una diminuzione dei livelli pressori maggiore rispetto a quella osservata nel gruppo che ha assunto la terapia enalapril più HCTZ.

La maggior parte della popolazione *per-protocol* è risultata responsiva (cioè ha presentato una riduzione della PAD media \geq 10 mmHg a valori di

valle o ≥ 10 mmHg rispetto al basale, dopo monoterapia con enalapril e/o normalizzazione della PAD media a livelli < 90 mmHg) all'aggiunta di lercanidipina o HCTZ alla terapia con enalapril. Dopo 20 settimane di terapia di combinazione, il 69,6% dei pazienti randomizzati a enalapril pi lercanidipina e il 53% di quelli che assumevano enalapril pi HCTZ hanno presentato un'adeguata riduzione della PAD (Figura 2). Una

percentuale compresa tra un quarto e un terzo dei pazienti ha raggiunto i livelli pressori pi rigorosi fissati dal *Joint National Committee VI* (1997) per i pazienti diabetici (30,4% con enalapril pi lercanidipina vs 23,2% con enalapril pi HCTZ) [vedi Figura 2]. Le differenze tra le percentuali di *responders* nei due gruppi di trattamento non hanno raggiunto la significativit statistica.

Figura 1. Pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD) dopo 4 settimane di trattamento con enalapril 20 mg/die in monoterapia e dopo ulteriori 8 e 20 settimane con enalapril 20 mg/die pi lercanidipina 10 mg/die o pi idroclorotiazide (HCTZ) 12,5 mg/die (valori medi \pm DS nella popolazione *per protocollo*) [riprodotta da^[21]].

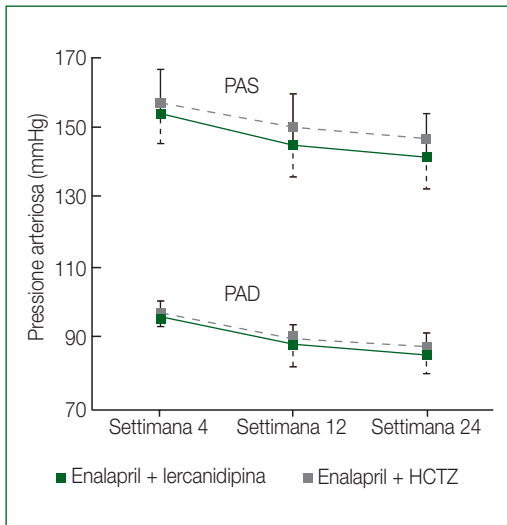
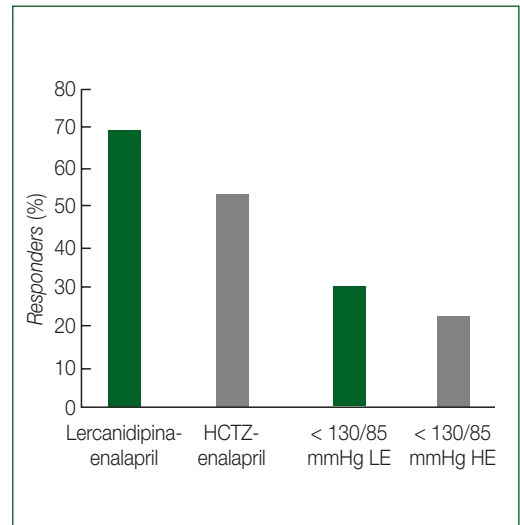


Figura 2. Percentuale di *responders* secondo i criteri generali (diminuzione della pressione arteriosa diastolica ≥ 10 mmHg e/o riduzione < 90 mmHg) e di *responders* secondo i livelli pressori target per pazienti diabetici ($\leq 130/85$ mmHg) dopo 20 settimane di trattamento con enalapril 20 mg/die pi lercanidipina 10 mg/die (LE) o enalapril 20 mg/die pi idroclorotiazide (HCTZ) 12,5 mg/die (HE) (riprodotta da^[21]).



CONCLUSIONI

- La terapia di combinazione lercanidipina pi enalapril ha mostrato un'efficacia confrontabile a quella della terapia con HCTZ in aggiunta a enalapril in pazienti diabetici che non hanno risposto in modo soddisfacente alla monoterapia con enalapril.
- L'aggiunta al trattamento di lercanidipina 10 mg/die ha permesso a una percentuale maggiore di pazienti di raggiungere un controllo pressorio pi rigoroso ($< 130/85$ mmHg).



Effetto antipertensivo di lercanidipina, enalapril e della loro combinazione

Puig JG, Calvo C, Luurila O, et al. Lercanidipine, enalapril and their combination in the treatment of elderly hypertensive patients: placebo-controlled, randomized, crossover study with four ABPM. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 917-24

METHODS

This double-blind, placebo-controlled, four-way balanced design crossover study included hypertensive patients aged 60-85 years with mean office-measured sitting systolic blood pressure (SBP) 160-179 mm Hg and daytime SBP 135 mm Hg. After a 2-week run-in period, during which previous medications were discontinued, each patient received the following four treatments in randomized order for 4 weeks each: lercanidipine 10 mg (L), enalapril 20 mg (E), lercanidipine 10 mg plus enalapril 20 mg (L/E) and placebo (P). At the end of each treatment period, office trough blood pressure (BP) was measured and a 24-h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was performed.

RESULTS

Seventy-five patients (mean age 66 years, office BP 168/92 mm Hg, daytime SBP 151 mm Hg) were randomized and 62 completed the study with four valid post-baseline ABPMs. The administration of P, L, E and L/E was associated with a mean 24-h SBP of 144, 137, 133 and 127 mm Hg, respectively. All active treatments significantly reduced the mean 24-h SBP in comparison with placebo, but L/E was significantly more effective than L and E alone. Similarly, office SBP was significantly more reduced with L/E (-16.9 mm Hg) than with L (-5 mm Hg) or E (-5.9 mm Hg). A BP < 140/90 mm Hg was recorded in 18% of patients with L, 19% with E and 45% with L/E. Two patients on P and two on L/E were withdrawn from the study due to adverse events.

CONCLUSION

In conclusion, combination therapy with L/E has additive antihypertensive effects on both ambulatory and office BP in elderly patients and is well tolerated.

In questo studio *crossover* bilanciato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su pazienti ipertesi di età ≥ 60 anni, il trattamento antipertensivo di combinazione con la diidropiridina lipofila lercanidipina 10 mg/die (L10) e l'ACE-inibitore enalapril 20 mg/die (E20) è stato confrontato con la monoterapia basata sui singoli componenti della combinazione e con placebo (P); i pazienti sono stati trattati in sequenza con ognuna di queste opzioni (L10 + E20, L10, E20, P) per 4 settimane, per un periodo totale di 16 settimane. Nella popolazione *per-protocol* dello studio (62 pazienti di età media 65,4 anni, 53% uomini; PAS/PAD: 168/93 mmHg), sebbene tutti i trattamenti attivi siano risultati efficaci nel ridurre la pressione arteriosa media delle 24 ore, la terapia di combinazione L10 + E20 è risultata significativamente più efficace dei singoli principi attivi nel ridurre i livelli pressori, misurati sia al monitoraggio delle 24 ore sia alla rilevazione clinica nel punto di valle (24 ± 2 ore dopo l'ultima

somministrazione della terapia antipertensiva), in questo secondo caso con un effetto sinergico dei due farmaci. Le variazioni medie rispetto al placebo dei livelli di pressione arteriosa osservate nella popolazione PP sono riportate nella [Figura 1](#). La percentuale di normalizzazione (pazienti che hanno raggiunto livelli di PA < 140/90 mmHg) è risultata significativamente più alta nei pazienti trattati con la terapia di combinazione (45%) rispetto a quelli trattati con lercanidipina (18%) ed enalapril (19%) in monoterapia ([Figura 2](#)). Rispetto ai singoli farmaci in monoterapia, la terapia di combinazione ha inoltre migliorato il controllo pressorio nell'intero periodo delle 24 ore con valore di *smoothness index* per la PAS pari a 1,3. Per quanto riguarda la tollerabilità, la percentuale di pazienti con eventi avversi è risultata simile nei 4 periodi di trattamento (9% con placebo, 12% con lercanidipina, 16% con enalapril e 14% con la combinazione). L'evento più comune è stato la cefalea, con l'incidenza massima nel gruppo placebo.

Figura 1. Variazioni rispetto al placebo dei valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD) rilevati con monitoraggio delle 24 ore o da misurazione clinica, nell'ambulatorio medico durante il trattamento con lercanidipina 10 mg (L10), enalapril 20 mg (E20) e la loro combinazione (L10-E20) per un periodo di trattamento di 4 settimane ciascuna durante la fase randomizzata in doppio cieco dello studio (*least square means* ± ES) [riprodotta da^[20]].

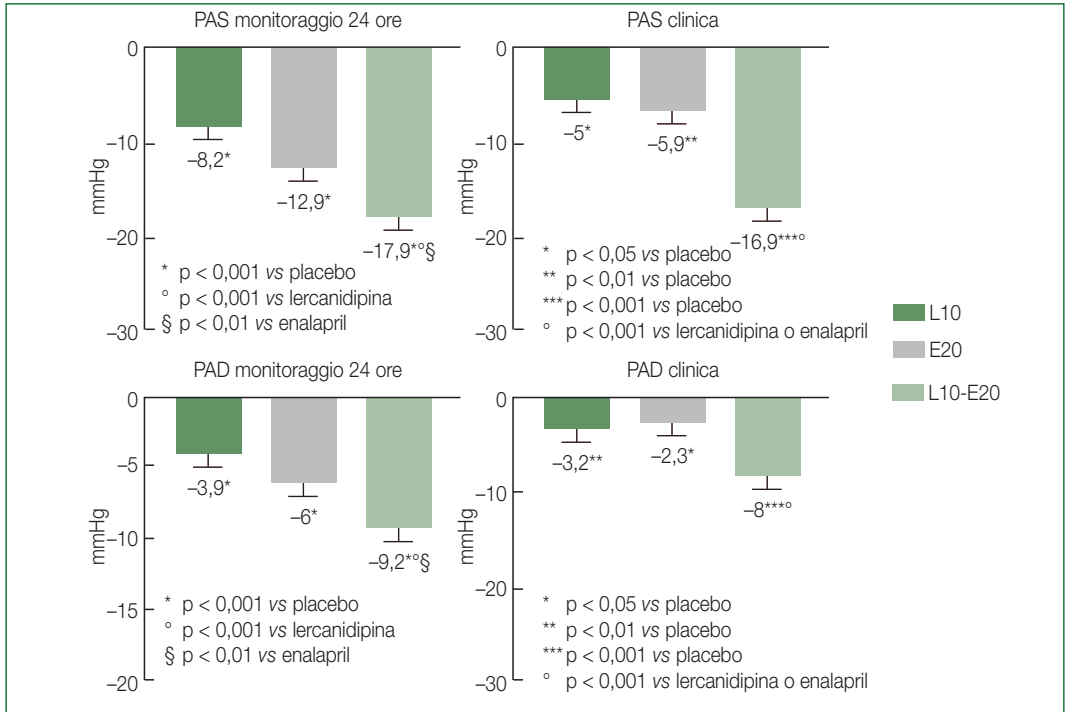
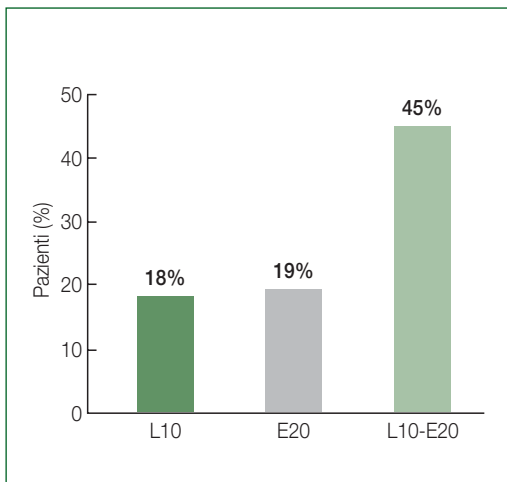


Figura 2. Percentuali di pazienti normalizzati (PA < 140/90 mmHg) secondo la registrazione clinica della pressione arteriosa di valle dopo 4 settimane di trattamento con lercanidipina 10 mg (L10), enalapril 20 mg (E20) e la loro combinazione (L10-E20) [riprodotta da^[20]].



CONCLUSIONI

- La terapia di combinazione lercanidipina ed enalapril è risultata significativamente più efficace rispetto ai due principi attivi in monoterapia nella riduzione dei livelli pressori in pazienti ipertesi di età compresa tra 60 e 85 anni.
- I due farmaci hanno presentato un effetto antipertensivo sinergico sui valori di PAS, parametro pressorio che costituisce un fattore di rischio indipendente e più importante rispetto alla PAD nei pazienti ipertesi anziani.
- Le percentuali di pazienti che hanno raggiunto una normalizzazione pressoria sono risultate notevolmente superiori con la terapia di combinazione rispetto a ciascuna monoterapia.

KEY POINTS

- Il ruolo dei calcioantagonisti appare ampliato nelle recenti linee guida ESH/ESC per l'ipertensione, sulla base di studi e metanalisi che hanno confermato efficacia e sicurezza di queste molecole^[3].
- Tra i calcioantagonisti più recenti, di particolare interesse risulta il profilo di efficacia e sicurezza di lercanidipina, in monoterapia o in associazione, che emerge dagli studi clinici^[3,7].
- Lercanidipina è un calcioantagonista diidropiridinico di terza generazione; è caratterizzata da un'elevata lipofilia, da un inizio d'azione graduale e da una durata d'azione prolungata nelle 24 ore^[7].
- Lercanidipina in monosomministrazione giornaliera per 4 settimane in pazienti con ipertensione essenziale da lieve a moderata determina una significativa riduzione della pressione arteriosa, mantenuta nell'arco delle 24 ore^[14].
- Nel confronto con amlodipina, lercanidipina ha mostrato un'efficacia simile, ma un effetto edemigeno significativamente inferiore, in donne ipertese in menopausa, più sensibili a questo effetto collaterale^[23].
- In pazienti ipertesi con sindrome metabolica, nei quali il controllo pressorio è spesso difficoltoso, lercanidipina, rispetto alle diidropiridine di confronto, ha mostrato un effetto antipertensivo simile e un profilo di tollerabilità migliore, soprattutto per quanto riguarda le reazioni avverse correlate alla vasodilatazione^[15].
- Il trattamento antipertensivo di combinazione con lercanidipina e ACE-inibitori o ARB in pazienti con insufficienza renale cronica ha migliorato il controllo pressorio, diminuendo nel contempo la proteinuria e migliorando la progressione dell'insufficienza renale^[22].
- In pazienti diabetici che non rispondono in maniera soddisfacente alla monoterapia con enalapril, l'aggiunta di lercanidipina è stata associata a un effetto antipertensivo almeno simile a quello della terapia di combinazione enalapril e HCTZ, con una percentuale maggiore di pazienti che hanno ottenuto un controllo pressorio più rigoroso (< 130/85 mmHg)^[21].
- In pazienti ipertesi anziani, la terapia di combinazione lercanidipina più enalapril ha ottenuto effetti antipertensivi sinergici, in particolare sulla pressione arteriosa sistolica, parametro che costituisce un fattore di rischio importante in pazienti di questo gruppo d'età^[20].

Bibliografia

1. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005; 46: 386-92
2. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet* 2000; 356: 1955-64
3. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.; European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press* 2007; 16: 135-232
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72
5. Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-35
6. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906
7. Bang LM, Chapman TM, Goa KL. Lercanidipine: a review of its efficacy in the management of hypertension. *Drugs* 2003; 63: 2449-72
8. Barbaggio Sangiorgi GB, Putignano E, Calcara L, et al. Efficacy and tolerability of lercanidipine vs captopril in patients with mild to moderate hypertension in a double-blind controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 2): S36-8
9. Cafiero M, Giasi M. Long-term (12 month) treatment with lercanidipine in patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 2): S45-9
10. Morisco C, Trimarco B. Efficacy and tolerability of lercanidipine in comparison to and in combination with atenolol in patients with mild to moderate hypertension in a double-blind controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 2): S26-30
11. Barrios V, Navarro A, Esteras A, et al.; Investigators of ELYPSE Study. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE study. Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad. *Blood Press* 2002; 11: 95-100
12. Policicchio D, Magliocca R, Malliani A. Efficacy and tolerability of lercanidipine in patients with mild to moderate essential hypertension: a comparative study with slow-release nifedipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 2): S31-5
13. Omboni S, Zanchetti A. Antihypertensive efficacy of lercanidipine at 2.5, 5, and 10 mg in mild to moderate essential hypertensives assessed by clinic and ambulatory blood pressure measurements. Multicenter Study Investigators. *J Hypertens* 1998; 16: 1831-8
14. De Giorgio AL, Orlandini F, Malasoma P, Zappa A. Double-blind, crossover study of lercanidipine versus amlodipine in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension. *Curr Ther Res Clin Exp* 1999; 60: 511-20
15. Barrios V, Escobar C, de la Figuera M, et al. High doses of lercanidipine are better tolerated than other dihydropyridines in hypertensive patients with metabolic syndrome: results from the TOLERANCE study. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 723-8
16. James IG, Jones A, Davies P. A randomised, double-blind, double dummy comparison of the efficacy and tolerability of lercanidipine tablets and losartan tablets in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 605-10
17. Millar-Craig M, Shaffu B, Greenough A, et al. Lercanidipine vs lacidipine in isolated systolic hypertension. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 799-806
18. Romito R, Pansini MI, Perticone F, et al. Comparative effect of lercanidipine, felodipine and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: the Lercanidipine in Adults (LEAD) Study. *J Clin Hypertens* 2003; 5: 249-53
19. Cherubini A, Fabris F, Ferrari E, et al. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine, and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: the ELderly and Lercanidipine (ELLE) study. *Arch Gerontol Geriatr* 2003; 37: 203-12
20. Puig JG, Calvo C, Luurila O, et al. Lercanidipine, enalapril and their combination in the treatment of elderly hypertensive patients: placebo-controlled, randomized, crossover study with four ABPM. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 917-24
21. Agrawal R, Marx A, Haller H. Efficacy and safety of lercanidipine versus hydrochlorothiazide as add-on to enalapril in diabetic populations with uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2006; 24: 185-92
22. Robles NR, Ocon J, Gomez CF, et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Ren Fail* 2005; 27: 73-80
23. Lund-Johansen P, Strandén E, Helberg S, et al. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine. *J Hypertens* 2003; 21: 1003-10
24. Robles NR. Fixed-dose combination lercanidipine/ enalapril. *Drugs* 2007; 67: 107-8
25. Veronesi M, Cicero AF, Prandin MG, et al. A prospective evaluation of persistence on antihypertensive treatment with different antihypertensive drugs in clinical practice. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3: 999-1005

ZANEDIP® 10 mg

Lercanidipina cloridrato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. ZANEDIP 10 mg compresse rivestite con film. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Una compressa contiene 10 mg di lercanidipina cloridrato, che equivalgono a 9,4 mg di lercanidipina. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1 **3. FORMA FARMACEUTICA.** Compressa rivestita con film. Compressa gialla, circolare, biconvessa, bisecata da un lato. **4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche.** ZANEDIP è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale lieve-moderata. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** La dose consigliata 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 anti-ipertensiva, 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. **Usò negli 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. **Usò nei bambini:** non essendo stati condotti studi clinici in pazienti con età inferiore a 18 anni, non è raccomandata la somministrazione in età pediatrica. **Usò nei pazienti con disfunzioni epatiche o renali:** 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 non è raccomandato 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). **4.3 Controindicazioni.** • Ipersensibilità al principio attivo "lercanidipina", alle diidropiridine in genere o ad uno qualsiasi degli eccipienti presenti nel medicinale (vedere paragrafo 4.6) • Donne in età fertile che non utilizzino una efficace copertura anticoncezionale • Ostruzione all'eiezione ventricolare sinistra • Insufficienza cardiaca congestizia non trattata • Angina pectoris instabile • Alterazioni della funzionalità epatica o renale di grado severo • Pazienti che hanno avuto un infarto cardiaco da meno di un mese • Trattamento concomitante con: - potenti inibitori di CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5) - ciclosporina (vedere paragrafo 4.5) - succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.** È necessaria particolare cautela quando ZANEDIP viene somministrato a pazienti affetti da sindromi da disfunzione del nodo del seno (se non è impiantato un pace-maker). Sebbene studi controllati di emodinamica non abbiano dimostrato alcuna compromissione della funzione ventricolare, cautela è richiesto in pazienti affetti da disfunzione ventricolare sinistra. È stato suggerito che alcune diidropiridine a breve durata d'azione possano incrementare il rischio di morbidità cardio-vascolare in pazienti affetti da ischemia cardiaca. Sebbene ZANEDIP 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). **Usò nei pazienti con disfunzioni epatiche o renali:** 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 non è raccomandato 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) (vedere paragrafo 4.2). L'assunzione di alcool deve essere evitata in quanto può potenziare l'effetto vasodilatatore dei farmaci antipertensivi (vedere paragrafo 4.5). Induttori del CYP3A4 come anticonvulsivi (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). 1 compressa contiene 30 mg di lattosio e quindi non deve essere somministrata a pazienti con deficit di Lapp lattasi, galattosemia o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione.** Poiché lercanidipina viene metabolizzata dall'enzima CYP3A4, inibitori ed induttori del CYP3A4, somministrati contemporaneamente possono interagire con il metabolismo e l'eliminazione di lercanidipina. Si deve evitare che ZANEDIP venga somministrato in concomitanza con inibitori del CYP3A4 (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir, eritromicina, troleandomicina) (vedere paragrafo 4.3). 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). Ciclosporina e lercanidipina non devono essere somministrate insieme (vedere paragrafo 4.3). 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. Lercanidipina non deve essere assunta con succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.3). Come per altre diidropiridine, lercanidipina è sensibile all'inibizione metabolica causata dal succo di pompelmo, con un conseguente aumento della sua disponibilità sistemica ed un aumento del suo effetto ipotensivo. 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. Cautela deve essere esercitata quando ZANEDIP viene prescritto insieme ad altri substrati del CYP3A4, come: terfenadina, astemizolo, farmaci antiaritmici di classe III come amiodarone e chinidina. La somministrazione concomitante di ZANEDIP con induttori del CYP3A4 come i farmaci anticonvulsivi (ad esempio fenitoina, 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. Somministrando ZANEDIP 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. Uno studio di interazione con fluoxetina (un inibitore del CYP2D6 e del CYP3A4), condotto in volontari di età pari a 65 ± 7 anni (media ± s.d.), non ha mostrato variazioni clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di lercanidipina. 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

pina possono aumentare. In pazienti sottoposti a trattamento cronico con β -metildigossina, la co-somministrazione di 20 mg di lercanidipina non ha comportato alcuna interazione farmacocinetica. Volontari sani trattati con digossina, dopo una dose di 20 mg di lercanidipina somministrata a digiuno, hanno 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. 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 β -dirossiacido 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. La co-somministrazione di 20 mg di lercanidipina assunta da volontari sani a digiuno non altera la farmacocinetica del warfarin. ZANEDIP somministrato con diuretici e ACE inibitori è stato ben tollerato. L'assunzione di alcool deve essere evitata in quanto può potenziare l'effetto vasodilatatore dei farmaci antipertensivi (vedere paragrafo 4.4). **4.6 Gravidanza e allattamento.** I risultati degli studi effettuati nel ratto e nel coniglio non hanno evidenziato un effetto teratogeno di lercanidipina in tali specie animali, inoltre non vi è stata compromissione della funzione riproduttiva nel ratto. Tuttavia, poiché mancano dati clinici sull'impiego di lercanidipina in gravidanza e durante l'allattamento, e altri composti appartenenti alla classe delle diidropiridine si sono rivelati teratogeni negli animali, ZANEDIP non deve essere somministrato durante la gravidanza o a donne in età fertile che non utilizzino una efficace copertura anticoncezionale. A causa dell'elevata lipofilia di lercanidipina, si può verificare la sua escrezione nel latte materno. Di conseguenza non deve essere somministrata durante l'allattamento. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** L'esperienza clinica con lercanidipina ha dimostrato che l'assunzione del farmaco non altera la capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Tuttavia occorre cautela in quanto possono presentarsi capogiri, astenia, senso di affaticamento e, più raramente, sonnolenza. **4.8 Effetti indesiderati.** Nell'1,8% circa dei pazienti trattati si sono verificate reazioni avverse. La tabella sotto riportata mostra l'incidenza delle reazioni avverse, con un nesso di causalità almeno possibile, raggruppate secondo la classificazione sistemica organica MedDRA e ordinate secondo la frequenza (non comune, rara). Come è mostrato in tabella, le reazioni avverse più comunemente osservate, riportate in studi clinici controllati, sono cefalea, capogiri, edema periferico, tachicardia, palpitazioni, flushing, ciascuno verificatosi in meno dell'1% dei pazienti.

Classificazione sistemica organica secondo MedDRA	Frequenza	Effetti indesiderati
Alterazioni del sistema immunitario	Molto raro (<1/10,000)	ipersensibilità
Disturbi psichiatrici	Raro (>1/10,000 <1/1000)	sonnolenza
Alterazioni del sistema nervoso	Non comune (>1/1000 <1/100)	cefalea; capogiri
Alterazioni cardiache	Raro (>1/10,000 <1/1000) Non comune (>1/1000 <1/100)	angina pectoris tachicardia; palpitazioni
Alterazioni del sistema vascolare	Non comune (>1/1000 <1/100) Molto raro (<1/10,000)	flushing sincope
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	Raro (>1/10,000 <1/1000)	nausea; dispepsia; diarrea; dolore addominale; vomito
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro (>1/10,000 <1/1000)	rash
Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa	Raro (>1/10,000 <1/1000)	mialgia
Alterazioni renali e delle vie urinarie	Raro (>1/10,000 <1/1000)	poliuria
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione	Non comune (>1/1000 <1/100) Raro (>1/10,000 <1/1000)	edema periferico astenia; affaticamento

Nel corso dell'esperienza post-marketing, dai report spontanei ricevuti, i seguenti effetti indesiderati sono stati riportati molto raramente (<1/10,000): ipertrofia gengivale, aumento reversibile dei livelli sierici delle transaminasi epatiche, ipotensione, frequenza urinaria e dolore toracico. 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 preesistente. Possono essere osservati isolati casi di infarto miocardico. Non risultano effetti negativi di lercanidipina sulla glicemia o sulla lipemia. **4.9 Sovradosaggio.** Nell'esperienza post-marketing, sono stati riportati tre casi di sovradosaggio (nel tentativo di commettere suicidio sono stati rispettivamente ingeriti 150 mg, 280 mg e 800 mg di lercanidipina). Analogamente alle altre diidropiridine, si presume che un sovradosaggio possa provocare una eccessiva vasodilatazione periferica accompagnata da marcata ipo-

Dose assunta	Segni/Sintomi	Trattamento	Esito
150 mg + quantità non precisata di alcool	Sonnolenza	Lavanda gastrica Carbone attivo	Risoluzione
280 mg + 5,6 mg di moxonidina	Shock cardiogeno Severa ischemia miocardica Lieve insufficienza renale	Catecolamine ad alto dosaggio Furosemide Digitale Trasfusioni di plasma artificiale	Risoluzione
800 mg	Vomito Ipotensione	Carbone attivo Catartico Dopamina e.v.	Risoluzione

tensione e tachicardia riflessa. In caso di grave ipotensione, bradicardia e perdita di coscienza, può essere necessario ricorrere ad una terapia di supporto cardiovascolare, con la somministrazione endovenosa di atropina in caso di bradicardia. Visto l'effetto farmacologico prolungato di lercanidipina, è essenziale monitorare per almeno 24 ore la funzione cardiovascolare del paziente che abbia assunto una dose eccessiva di farmaco. Non sono disponibili informazioni sui possibili effetti benefici della dialisi. Data l'elevata lipofilia del farmaco, è molto probabile che i livelli plasmatici non possano essere usati come parametri di riferimento per tutta la durata del periodo di rischio e che la dialisi non abbia alcuna efficacia. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: Calcioantagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare. Codice ATC: C08CA13. 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. 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). 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. **5.2 Proprietà farmacocinetiche.** 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. 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. 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. 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. 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. 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.** 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 Speciali precauzioni per la conservazione.** Conservare nella confezione originale. **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*. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.** Nessuna istruzione particolare. **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 14 compresse rivestite con film da 10 mg, A.I.C. n. 033224015/M; ZANEDIP 28 compresse rivestite con film da 10 mg, A.I.C. n. 033224027/M; ZANEDIP 35 compresse rivestite con film da 10 mg, A.I.C. n. 033224039/M; ZANEDIP 50 compresse rivestite con film da 10 mg, A.I.C. n. 033224041/M; ZANEDIP 100 compresse rivestite con film da 10 mg, A.I.C. n. 033224054/M. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** Data della prima autorizzazione: 22 Marzo 1996 (UK). 18 marzo 1997 (IT). Data di prima commercializzazione: febbraio 1998 in SSN. Rinnovo dell'autorizzazione: 05 luglio 2006. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** Maggio 2008.

* E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

ZANEDIP® 20mg

Lercanidipina cloridrato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. ZANEDIP 20 mg compresse rivestite con film. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Una compressa contiene 20 mg di lercanidipina cloridrato, che equivalgono a 18,8 mg di lercanidipina. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Compressa rivestita con film. Compressa rosa, circolare, biconvessa, bisecata da un lato. **4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche.** ZANEDIP è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale lieve-moderata. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** La dose consigliata 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 antiipertensiva, 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. **Usa negli 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. **Usa nei bambini:** non essendo stati condotti studi clinici in pazienti con età inferiore a 18 anni, non è raccomandata la somministrazione in età pediatrica. **Usa nei pazienti con disfunzioni epatiche o renali:** 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 non è raccomandato 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). **4.3 Controindicazioni.** • Ipersensibilità al principio attivo "lercanidipina", alle diidropiridine in genere o ad uno qualsiasi degli eccipienti presenti nel medicinale • Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6) • Donne in età fertile che non utilizzino una efficace copertura anticoncezionale • Ostruzione all'eiezione ventricolare sinistra • Insufficienza cardiaca congestizia non trattata • Angina pectoris instabile • Alterazioni della funzionalità epatica o renale di grado severo • Pazienti che hanno avuto un infarto cardiaco da meno di un mese • Trattamento concomitante con: • potenti inibitori di CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5) - ciclosporina (vedere paragrafo 4.5) - succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.** È necessaria particolare cautela quando ZANEDIP viene somministrato a pazienti affetti da sindromi da disfunzione del nodo del seno (se non è impiantato un pace-maker). Sebbene studi controllati di emodinamica non abbiano dimostrato alcuna compromissione della funzione ventricolare, cautela è richiesta in pazienti affetti da disfunzione ventricolare sinistra. 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 ZANEDIP 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). **Usa nei pazienti con disfunzioni epatiche o renali:** 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 non è raccomandato 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) (vedere paragrafo 4.2). L'assunzione di alcool deve essere evitata in quanto può potenziare l'effetto vasodilatatore dei farmaci antipertensivi (vedere paragrafo 4.5). Induttori del CYP3A4 come anticonvulsivi (ad esempio fenitoina, carbamazepina) e rifamicina possono ridurre i livelli plasmatici di lercanidipina e quindi l'efficacia di lercanidipina può risultare inferiore a quella attesa (vedere paragrafo 4.5). 1 compressa contiene 60 mg di lattosio e quindi non deve essere somministrata a pazienti con deficit di Lapp lattasi, galattosemia o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione.** Poiché lercanidipina viene metabolizzata dall'enzima CYP3A4, inibitori ed induttori del CYP3A4, somministrati contemporaneamente possono interagire con il metabolismo e l'eliminazione di lercanidipina. Si deve evitare che ZANEDIP venga somministrato in concomitanza con inibitori del CYP3A4 (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir, eritromicina, troleandomicina) (vedere paragrafo 4.3). 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'eutometro S-lercanidipina). Ciclosporina e lercanidipina non devono essere somistrate insieme (vedere paragrafo 4.3). 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. Lercanidipina non deve essere assunta con succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.3). Come per altre diidropiridine, lercanidipina è sensibile all'inibizione metabolica causata dal succo di pompelmo, con un conseguente aumento della sua disponibilità sistemica ed un aumento del suo effetto ipotensivo. 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} da 1.75 a 3 ore). Le concentrazioni di midazolam sono rimaste immutate. Cautela deve essere esercitata quando ZANEDIP viene prescritto insieme ad altri substrati del CYP3A4, come: terfenadina, astemizolo, farmaci antiaritmici di classe III come amiodarone e chinidina. La somministrazione concomitante di ZANEDIP con induttori del CYP3A4 come i farmaci anticonvulsivi (ad esempio fenitoina, 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. Somministrando ZANEDIP 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. Uno studio di interazione con fluoxetina (un inibitore del CYP2D6 e del CYP3A4), condotto in volontari di età pari a 65 ± 7 anni (media ± s.d.), non ha mostrato variazioni clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di lercanidipina. 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 biodispo-

nibilità e l'effetto ipotensivo della lercanidipina possono aumentare. In pazienti sottoposti a trattamento cronico con β -metildigossina, la co-somministrazione di 20 mg di lercanidipina non ha comportato alcuna interazione farmacocinetica. Volontari sani trattati con digossina, dopo una dose di 20 mg di lercanidipina somministrata a digiuno, hanno 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. 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 β -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. La co-somministrazione di 20 mg di lercanidipina assunta da volontari sani a digiuno non altera la farmacocinetica del warfarin. ZANEDIP somministrato con diuretici e ACE inibitori è stato ben tollerato. L'assunzione di alcool deve essere evitata in quanto può potenziare l'effetto vasodilatatore dei farmaci antipertensivi (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Gravidanza e allattamento. I risultati degli studi effettuati nel ratto e nel coniglio non hanno evidenziato un effetto teratogeno di lercanidipina in tali specie animali, inoltre non vi è stata compromissione della funzione riproduttiva nel ratto. Tuttavia, poiché mancano dati clinici sull'impiego di lercanidipina in gravidanza e durante l'allattamento, e altri composti appartenenti alla classe delle diidropiridine si sono rivelati teratogeni nell'animale, ZANEDIP non deve essere somministrato durante la gravidanza o a donne in età fertile che non utilizzino una efficace copertura anticoncezionale. A causa dell'elevata lipofilia di lercanidipina, si può verificare la sua escrezione nel latte materno e non deve essere quindi somministrata durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. L'esperienza clinica con lercanidipina ha dimostrato che l'assunzione del farmaco non altera la capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Tuttavia occorre cautela in quanto possono presentarsi capogiri, astenia, senso di affaticamento e, più raramente, sonnolenza.

4.8 Effetti indesiderati. Nell'1,8% circa dei pazienti trattati si sono verificate reazioni avverse. La tabella sotto riportata mostra l'incidenza delle reazioni avverse, con un nesso di causalità almeno possibile, raggruppate secondo la classificazione sistemica organica MedDRA e ordinate secondo la frequenza (non comune, rara). Come è mostrato in tabella, le reazioni avverse più comunemente osservate, riportate in studi clinici controllati, sono cefalea, capogiri, edema periferico, tachicardia, palpitazioni, flushing, ciascuno verificatosi in meno dell'1% dei pazienti.

Classificazione sistemica organica secondo MedDRA	Frequenza	Effetti indesiderati
Alterazioni del sistema immunitario	Molto raro (<1/10,000)	ipersensibilità
Disturbi psichiatrici	Raro (>1/10,000 <1/1000)	sonnolenza
Alterazioni del sistema nervoso	Non comune (>1/1000 <1/100)	cefalea; capogiri
Alterazioni cardiache	Raro (>1/10,000 <1/1000) Non comune (>1/1000 <1/100)	angina pectoris tachicardia; palpitazioni
Alterazioni del sistema vascolare	Non comune (>1/1000 <1/100) Molto raro (<1/10,000)	flushing sincope
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	Raro (>1/10,000 <1/1000)	nausea; dispepsia; diarrea; dolore addominale; vomito
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro (>1/10,000 <1/1000)	rash
Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa	Raro (>1/10,000 <1/1000)	mialgia
Alterazioni renali e delle vie urinarie	Raro (>1/10,000 <1/1000)	poliuria
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione	Non comune (>1/1000 <1/100) Raro (>1/10,000 <1/1000)	edema periferico astenia; affaticamento


Nel corso dell'esperienza post-marketing, dai report spontanei ricevuti, i seguenti effetti indesiderati sono stati riportati molto raramente (<1/10,000): ipertrofia gengivale, aumento reversibile dei livelli sierici delle transaminasi epatiche, ipotensione, frequenza urinaria e dolore toracico. 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. Non risultano effetti negativi di lercanidipina sulla glicemia o sulla lipemia.

4.9 Sovradosaggio. Nell'esperienza post-marketing, sono stati riportati tre casi di sovradosaggio (nel tentativo di commettere suicidio sono stati rispettivamente ingeriti 150 mg, 280 mg e 800 mg di lercanidipina). Analogamente alle altre

Dose assunta	Segni/Sintomi	Trattamento	Esito
150 mg + quantità non precisata di alcool	Sonnolenza	Lavanda gastrica Carbone attivo	Risoluzione
280 mg + 5,6 mg di moxonidina	Shock cardiogeno Severa ischemia miocardica Lieve insufficienza renale	Catecolamine ad alto dosaggio Furosemide Digitale Trasfusioni di plasma artificiale	Risoluzione
800 mg	Vomito Ipotensione	Carbone attivo Catartico Dopamina e.v.	Risoluzione

diidropiridine, si presume che un sovradosaggio possa provocare una eccessiva vasodilatazione periferica accompagnata da marcata ipotensione e tachicardia riflessa. In caso di grave ipotensione, bradicardia e perdita di coscienza, può essere necessario ricorrere ad una terapia di supporto cardiovascolare, con la somministrazione endovenosa di atropina in caso di bradicardia. Visto l'effetto farmacologico prolungato di lercanidipina, è essenziale monitorare per almeno 24 ore la funzione cardiovascolare del paziente che abbia assunto una dose eccessiva di farmaco. Non sono disponibili informazioni sui possibili effetti benefici della dialisi. Data l'elevata lipofilia del farmaco, è molto probabile che i livelli plasmatici non possano essere usati come parametri di riferimento per la durata del periodo di rischio e che la dialisi non abbia alcuna efficacia. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: Calcioantagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare. Codice ATC: C08CA13. 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. 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). 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. **5.2 Proprietà farmacocinetiche.** 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. 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. ZANEDIP viene largamente metabolizzata da CYP3A4; il farmaco non è stato rilevato nelle urine o nelle feci. Uno studio in vitro ha 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. 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. 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. 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.** 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 Speciali precauzioni per la conservazione.** Conservare nella confezione originale. **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*. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.** Nessuna istruzione particolare. **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/M; ZANEDIP 14 compresse rivestite con film da 20 mg, A.I.C. n. 033224078/M; ZANEDIP 28 compresse rivestite con film da 20 mg, A.I.C. n. 033224080/M; ZANEDIP 35 compresse rivestite con film da 20 mg, A.I.C. n. 033224092/M; ZANEDIP 42 compresse rivestite con film da 20 mg, A.I.C. n. 033224104/M; ZANEDIP 50 compresse rivestite con film da 20 mg, A.I.C. n. 033224116/M; ZANEDIP 56 compresse rivestite con film da 20 mg, A.I.C. n. 033224128/M; ZANEDIP 98 compresse rivestite con film da 20 mg, A.I.C. n. 033224130/M; ZANEDIP 100 compresse rivestite con film da 20 mg, A.I.C. n. 033224142/M. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** Data della prima autorizzazione: 07 gennaio 2004 (IT). Rinnovo dell'autorizzazione: 06 luglio 2006. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:** Maggio 2008.

*E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate



Gestione
dell'ipertensione lieve-moderata,
o non controllata
o di grado moderato.

Comunque

ZANEDIP[®]

Lercanidipina cloridrato



CLASSE A

medicinale soggetto
a prescrizione medica

Per ulteriori informazioni consultare
il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

 RECORDATI