

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zanipress 10 mg/10 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 10 mg de maleato de enalapril (equivalente a 7,64 mg de enalapril) e 10 mg de cloridrato de lercanidipina (equivalente a 9,44 mg de lercanidipina).

Excipientes: cada comprimido contém 102,0 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película
Comprimido branco, circular, biconvexo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Indicações terapêuticas

Zanipress 10 mg/10 mg está indicado no tratamento da hipertensão arterial em doentes que não responderam adequadamente ao tratamento com lercanidipina 10 mg administrada isoladamente.

A associação fixa de Zanipress 10mg/10 mg não está indicada no tratamento inicial da hipertensão.

4.2. Posologia e modo de administração

Os doentes cuja pressão arterial não está adequadamente controlada pelo tratamento com lercanidipina 10 mg isoladamente poderão alterar a terapêutica para um regime com doses mais altas de lercanidipina ou iniciar o tratamento com Zanipress 10mg/10 mg.

Recomenda-se a titulação individual da dose com os componentes (i.e. enalapril ou lercanidipina) antes da mudança para a associação fixa. Quando for clinicamente apropriado, pode ser considerada a mudança directa da monoterapia para a associação de dose fixa.

A dose recomendada é de um comprimido uma vez ao dia, pelo menos 15 minutos antes da refeição.

O tratamento deverá ser administrado preferencialmente de manhã. Este medicamento não pode ser administrado com sumo de toranja (ver secção 4.3 e 4.5).

Utilização nos idosos: A dose a administrar é dependente da função renal do doente (ver “Utilização na insuficiência renal”).

Utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos: A utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não é actualmente recomendada uma vez que não existe experiência clínica nesta faixa etária.

Utilização na insuficiência renal: Zanipress está contra-indicado em doentes com insuficiência renal grave (clearance da creatinina < 30ml/min.) ou em doentes a fazer hemodiálise (ver secção 4.3 e 4.4). É necessária precaução particular no início do tratamento de doentes com insuficiência renal ligeira a moderada.

Utilização na insuficiência hepática: Zanipress está contra-indicado na insuficiência hepática grave. É necessária precaução particular no início do tratamento de doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada

4.3. Contra-indicações

Zanipress não deve ser tomado:

- Hipersensibilidade às substâncias activas (enalapril ou cloridrato de lercanidipina), a qualquer inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA), a qualquer dihidropiridina bloqueadora de cálcio ou a qualquer um dos componentes do medicamento.
- 2º e 3º trimestre da gravidez (ver secção 4.4 e 4.6).
- Obstrução do fluxo ventricular esquerdo, incluindo estenose aórtica.
- Insuficiência cardíaca congestiva não tratada.
- Angina de peito instável.
- No período de 1 mês após um enfarte do miocárdio.
- Insuficiência renal grave (clearance da creatinina < 30 ml/min), incluindo doentes a fazer hemodiálise).
- Insuficiência hepática.
- Co-administração com:
 - . Inibidores fortes do CYP3A4 (ver secção 4.5)
 - . Ciclosporina (ver secção 4.5).
 - . Sumo de toranja (ver secção 4.5).
- Antecedentes de angioedema causado por terapêutica anterior com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA).
- Angioedema hereditário ou idiopático.

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Hipotensão sintomática

Devem tomar-se precauções especiais com o enalapril em casos de:

- hipotensão grave com pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg
- insuficiência cardíaca descompensada

A hipotensão sintomática é raramente observada em doentes hipertensos sem complicações. Em doentes hipertensos a fazer enalapril, a hipotensão é mais frequentemente observada caso o doente esteja em depleção de volume i.e. com terapêutica diurética, restrição de sal, diálise ou vômitos (ver secção 4.5). Em doentes com insuficiência cardíaca, com ou sem insuficiência renal associada, foi observada hipotensão sintomática. Esta situação tem uma maior probabilidade de ocorrência em doentes num grau mais grave de insuficiência cardíaca, como reflexo de doses elevadas de diuréticos da ansa, hiponatremia ou disfunção renal. Nestes doentes, a terapêutica deve ser iniciada sob supervisão médica e os doentes devem ser seguidos de perto sempre que a dose de enalapril e/ou diurético é ajustada. Estas considerações podem ser aplicadas em doentes com isquemia cardíaca ou doença cerebrovascular nos quais uma descida acentuada na pressão arterial pode resultar num enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

Caso ocorra hipotensão, o doente deve ser colocado em posição supina e, se necessário, deve ser-lhe administrado uma perfusão intravenosa de soro fisiológico. Uma resposta hipotensora transitória não é contra-indicação para doses mais elevadas, que podem ser administradas normalmente, sem dificuldade, após a pressão arterial tiver aumentado após expansão de volume.

Em alguns doentes com insuficiência cardíaca que tenham pressão arterial normal ou baixa, pode ocorrer um abaixamento adicional da pressão arterial sistémica com o enalapril. Este efeito pode ser antecipado e normalmente não é razão para descontinuar o tratamento. Se a hipotensão se tornar sintomática pode ser necessário reduzir a dose e/ou fazer a descontinuação do diurético e/ou enalapril.

Doença do nódulo sinusal

É necessária precaução na administração de lercanidipina em caso de doença do nódulo sinusal (se não estiver colocado um *pacemaker*).

Insuficiência ventricular esquerda e doença isquémica cardíaca

Apesar de estudos hemodinâmicos controlados não terem mostrado insuficiência ventricular, deve ser tomada precaução durante o tratamento de doentes com insuficiência ventricular esquerda com os bloqueadores dos canais de cálcio. Foi sugerido que doentes com doença cardíaca isquémica mostraram um elevado risco cardiovascular quando sob tratamento com algumas dihidropiridinas de curta duração. Apesar da lercanidipina ser de longa duração, é necessária precaução nestes doentes.

Em situações raras, algumas dihidropiridinas podem causar dor pré-cordial ou angina de peito. Muito raramente, com angina de peito pré-existente podem ter um aumento da frequência, duração ou gravidade dos ataques. Foram observados casos isolados de enfarte do miocárdio (ver secção 4.8.).

Utilização na insuficiência renal

É necessária precaução com o enalapril no início do tratamento de doentes com insuficiência renal leve a moderada. Nestes casos, nos doentes em tratamento com enalapril e por rotina médica, faz-se a monitorização dos níveis de potássio e creatinina.

Foram relatados casos de insuficiência renal associada ao tratamento com enalapril, em particular em doentes com insuficiência cardíaca grave ou com doença renal, incluindo estenose da artéria renal.

A insuficiência renal derivada do tratamento com enalapril pode ser reversível se o diagnóstico for feito precocemente e aplicado o tratamento adequado.

Em alguns hipertensos sem doença renal pré-existente, a associação de enalapril com um diurético pode levar a um aumento da urémia e creatinina. Nestes casos, pode ser necessário uma redução da dose do enalapril e/ou descontinuação do diurético. Torna-se necessário o despiste de estenose da artéria renal (ver secção 4.4., Hipertensão renovascular).

Hipertensão renovascular

Os doentes com estenose renal bilateral ou estenose da artéria de um único rim funcional estão particularmente sob o risco de desenvolvimento de hipotensão ou insuficiência renal se estiverem sob terapêutica de inibidores da ECA. Nestes doentes, o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica com doses baixas e titulação cuidadosa. A função renal deve ser determinada no início e monitorizada durante o tratamento.

Transplante renal

Não existe qualquer experiência na utilização da lercanidipina ou enalapril em doentes que tenham sido sujeitos a transplante renal. No entanto não é recomendado o tratamento com Zanipress nestes doentes.

Insuficiência hepática

O efeito anti-hipertensor da lercanidipina pode ser potenciado em doentes com insuficiência hepática.

Muito raramente, em doentes a fazer tratamento com inibidores da ECA foi observado um síndrome que tem início com icterícia colestática e progride para necrose hepática fulminante (muitas vezes fatal). O mecanismo deste síndrome não está devidamente explicado. Doentes que desenvolvem icterícia ou uma elevação acentuada das enzimas hepáticas com inibidores da ECA devem parar o tratamento com inibidores da ECA e deve ser-lhes administrado o tratamento adequado.

Neutropénia/agranulocitose

Em doentes com tratamento por inibidores da ECA foram relatados casos de neutropénia/agranulocitose e anemia. A neutropénia é rara em doentes com função renal normal e sem factores de risco particulares. O enalapril deve ser utilizado com devida precaução em doentes com doença vascular de colagénio, nos doentes sob tratamento com imunossuppressores, alopurinol, procainamida ou se qualquer destes factores estiver presente, especialmente em insuficiência renal pré-existente. Ocorreram algumas infecções graves nestes doentes e nalguns casos não houve resposta a tratamento intensivo com antibiótico. Se o enalapril for utilizado nestes doentes, deve ser feita uma monitorização regular de leucócitos e os doentes devem relatar qualquer sinal de infecção ao médico.

Hipersensibilidade/edema angioneurótico

O edema angioneurótico com envolvimento da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe foi reportada em doentes tratados com inibidores da ECA, incluindo enalapril. Pode ocorrer a qualquer momento do tratamento. Nestes casos, o tratamento com enalapril deve ser imediatamente interrompido.

O doente deve ser cuidadosamente monitorizado de forma a assegurar que os sintomas estão totalmente resolvidos antes da saída do hospital. Nos casos em que o edema estiver circunscrito à face e lábios, os sintomas normalmente desaparecem sem tratamento. No entanto, os Anti-histamínicos foram úteis no alívio dos sintomas.

O edema angioneurótico com envolvimento da laringe pode ser fatal. Quando a língua, glote ou laringe estão afectados e podem causar obstrução respiratória, deve ser instituído tratamento adequado sem demora (i.e administração sub-cutânea de adrenalina (diluição 1: 1000) e/ou medidas para assegurar ventilação).

Foi relatada uma incidência superior de casos de angiodema em doentes tratados com inibidores da ECA em doentes de raça negra comparados com os de raça não negra.

Doentes com antecedentes de angioedema não despoletado por um inibidor ECA podem estar sujeitos a um risco mais elevado de desenvolverem angioedema se lhes for administrado um inibidor ECA (ver também secção 4.3.).

Reacções anafilácticas durante a dessensibilização com venenos de insectos

Ocorreram raramente reacções anafilácticas quase fatais durante a terapia de dessensibilização contra venenos de insectos e uso concomitante de inibidores da ECA. Estas reacções podem ser evitadas pela descontinuação de inibidores da ECA antes do início da dessensibilização.

Reacções anafilácticas durante a aferese de LDL

Ocorreram raramente reacções anafilácticas quase fatais durante uma aferese lipoproteica de baixa densidade (LDL) com dextranosulfato e uso simultâneo de inibidores da ECA. Estas reacções podem ser evitadas pela interrupção temporária de administração de inibidores antes de cada aferese.

Diabéticos

Em doentes diabéticos, tratados com antidiabéticos orais ou insulina, deve ser feito um controlo da glicémia no primeiro mês de tratamento com inibidores da ECA (ver secção 4.5).

Tosse

O aparecimento de tosse foi associado ao tratamento com inibidores da ECA. Usualmente a tosse é não produtiva, persistente e subsiste após interrupção do tratamento. A tosse induzida por inibidores da ECA deve ser considerada no diagnóstico diferencial da tosse.

Cirurgia/anestesia

Em doentes submetidos a cirurgia ou anestesia com agentes que reduzem a pressão arterial, o enalapril inibe a formação da angiotensina II, que normalmente ocorreria devida a uma secreção compensatória de renina. Se a hipotensão for desenvolvida como resultado deste mecanismo, pode ser corrigida através de expansão de volume.

Hipercaliémia

Foi observado um aumento do potássio sérico em alguns doentes a fazer inibidores da ECA incluindo enalapril. Os factores de risco para hipercaliémia são: insuficiência renal, *diabetes mellitus*, tratamento concomitante com diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou potássio contendo substitutos de sal como também o tratamento concomitante com outros medicamentos que podem levar a um aumento dos valores de potássio séricos (i.e. heparina). Se estiver indicada qualquer terapêutica concomitante com qualquer substância acima mencionada, os níveis de potássio sérico devem ser monitorizados.

Indutores de CYP3A4

Os indutores de CYP3A4 como os anti-convulsivantes (i.e. fenitoína, carbamazepina) e rimfampicina podem reduzir os níveis séricos da lercanidipina pelo que a eficácia do medicamento pode ser mais baixa que a esperada (ver secção 4.5).

Outra medicação não recomendada

Este medicamento não é usualmente recomendado em associação com o lítio, diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio e estramustina (ver secção 4.5).

Diferenças étnicas

Como acontece com outros inibidores da ECA, o enalapril é menos eficaz na redução da pressão arterial em doentes de raça negra comparativamente com os de raça não negra, possivelmente porque os níveis plasmáticos de renina são normalmente mais baixos na população de raça negra hipertensa.

Gravidez

Zanipress não é recomendado durante a gravidez.

Os inibidores da ECA como o enalapril não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser que a terapêutica com inibidores da ECA seja considerada essencial, as doentes que planeiam engravidar devem mudar para tratamentos alternativos com anti-hipertensores que tenham um perfil de segurança estabelecido para utilização durante a gravidez. Quando a gravidez for diagnosticada, o tratamento com inibidores da ECA deve ser imediatamente interrompido e, se apropriado, deve ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

O uso de lercanidipina também não é recomendado durante a gravidez ou em mulheres que planeiam engravidar (ver secção 4.6).

Aleitamento

Não é recomendado o uso de Zanipress durante o aleitamento (ver secção 4.6).

Uso pediátrico

A segurança e eficácia desta associação não foram demonstradas em estudos controlados em crianças.

Álcool

O álcool deve ser evitado pois pode potenciar o efeito de antihipertensores vasodilatadores (ver secção 4.5).

Lactose

Doentes com problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência Lapp à lactase ou má absorção glucose-galactose não devem tomar Zanipress.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

O efeito anti-hipertensor de Zanipress pode ser potenciado por outros anti-hipertensores como os diuréticos, β -bloqueantes, α - bloqueantes e outras substâncias.

As seguintes interações foram observadas com um ou outro constituinte da associação:

Maleato de enalapril

Algumas substâncias activas ou classes terapêuticas podem favorecer o desenvolvimento de hipercaliémia: sais de potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA, inibidores da angiotensina II, anti-inflamatórios não esteróides, heparinas (baixo peso molecular ou não fraccionadas), ciclosporina, tacrolimus, trimetoprim.

A ocorrência de hipercaliémia pode depender da existência de factores de risco associados.

O risco é aumentado em combinação com os medicamentos acima referidos.

Associações não recomendadas

Diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio

Os inibidores da ECA atenuam a perda de potássio induzida pelos diuréticos. Os diuréticos poupadores de potássio (i.e. espironolactona, triamtereno ou amilorido), suplementos de potássio ou substitutos de sal contendo potássio podem levar a aumentos significativos no potássio sérico. Se o uso concomitante está indicado devido a hipocaliémia demonstrada, devem ser utilizados com precaução e a monitorização de potássio sérico deve ser feita frequentemente (ver secção 4.4).

Lítio

Foram relatados casos de aumentos de concentração de lítio e efeitos tóxicos durante a administração concomitante de lítio com os inibidores da ECA. O uso concomitante de diuréticos tiazídicos pode aumentar as concentrações de lítio e consequentemente aumentar o risco de toxicidade de lítio com os inibidores da ECA. O uso de enalapril com o lítio não é recomendado, mas se a associação for necessária, deve ser feita uma monitorização cuidadosa dos níveis de lítio (ver secção 4.4).

Estramustina

Risco de aumento de efeitos adversos como o edema angioneurótico (angioedema) (ver secção 4.4).

Associações que necessitam de precauções de utilização

Antidiabéticos

Estudos epidemiológicos sugeriram que o uso concomitante de inibidores da ECA e antidiabéticos (insulina, antidiabéticos orais) podem levar a um aumento de redução da glicémia (com risco de hipoglicémia). Estes casos são mais susceptíveis de ocorrer nas primeiras semanas de tratamento com a associação e em doentes com insuficiência renal.

Diuréticos (tiazidas ou diuréticos da ansa)

Tratamentos com doses elevadas de diuréticos podem levar a uma depleção de volume e risco de hipotensão quando iniciado o tratamento com enalapril (ver secção 4.4). O efeito hipotensor pode ser reduzido pela descontinuação do diurético, corrigindo o volume perdido, administrando sal, ou iniciando tratamento com uma dose baixa de enalapril.

Anti-inflamatórios não esteroides (AINE's)

O tratamento crónico com AINE's pode reduzir o efeito anti-hipertensor de um inibidor ECA. Os AINE's e os inibidores da ECA exercem um efeito aditivo no aumento dos níveis de potássio sérico e podem resultar na deterioração da função renal. Este aspecto é normalmente reversível. Raramente, pode ocorrer insuficiência renal aguda especialmente em doentes com insuficiência renal como os idosos e doentes desidratados.

Baclofeno

Aumento do efeito hipertensor. Deve ser monitorizada a pressão arterial e deve ser adaptada a dose de anti-hipertensor, caso seja necessário.

Ciclosporina

A ciclosporina aumenta o risco de hipercaliémia com os inibidores da ECA.

Álcool

O álcool aumenta o efeito hipotensor com os inibidores da ECA.

Associações a ter em conta

Amifostina

Aumento do efeito anti-hipertensivo.

Antidepressivos tricíclicos/neurolépticos/anestésicos/narcóticos:

O uso concomitante de certos agentes anestésicos, antidepressivos e neurolépticos com os inibidores da ECA podem levar a uma maior redução na pressão arterial (ver secção 4.4.).

Corticosteróides, tetracosactido (sistémico) (excepto hidrocortisona utilizada como substituta na doença de Addison's):

Efeito anti-hipertensor reduzido (sal-induzido corticosteroide/retenção de volume).

Outros anti-hipertensores

O uso concomitante com outros anti-hipertensores podem aumentar os efeitos hipotensores do enalapril. O uso concomitante de Trinitrato de glicerilo e outros nitratos ou outros vasodilatadores pode levar a redução da pressão arterial.

Alopurinol, citostáticos ou agentes imunossupressores, corticosteroides sistémicos ou procainamida

A administração concomitante com inibidores da ECA podem levar a um aumento do risco de leucopénia.

Anti-ácidos

Os anti-ácidos induzem uma diminuição da biodisponibilidade dos inibidores da ECA.

Simpaticomiméticos

Os simpaticomiméticos podem reduzir o efeito anti-hipertensor dos inibidores da ECA.

É possível que ocorra uma resposta reduzida às aminas pressoras (i.e. adrenalina), mas não suficiente para excluir o seu uso.

Ácido acetilsalicílico e trombolíticos

O enalapril pode ser administrado sem problemas concomitantemente com o ácido acetilsalicílico (em doses adequadas para a profilaxia cardiovascular) e trombolíticos.

Ouro

Foram relatadas reacções nitritoides (os sintomas incluem rubor facial, náuseas, vômito e hipotensão) em terapia com ouro injectável (Aurotiomalato de sódio) e terapêutica concomitante com inibidores da ECA incluindo enalapril.

Lercanidipina

Associações contra-indicadas

Inibidores CYP3A4

A lercanidipina é conhecida com sendo metabolizada pelo enzima CYP3A4 e, por isso, os inibidores e indutores do CYP3A4 administrados concomitantemente podem interagir com o metabolismo e eliminação da lercanidipina.

Está contra-indicada a co-administração de lercanidipina com os inibidores potentes do CYP3A4 (p. ex.: cetoconazol, itraconazol, ritonavir, eritromicina, troleandomicina) (ver secção 4.3).

Um estudo de interação com um forte inibidor do CYP3A4, o cetoconazol, mostrou um aumento considerável dos níveis plasmáticos da lercanidipina (um aumento de 15 vezes da AUC e um aumento de 8 vezes da C_{max} do eutómero S-lercanidipina).

Ciclosporina

A ciclosporina e a lercanidipina não devem ser administradas conjuntamente (ver secção 4.3). Foram observados aumentos dos níveis plasmáticos da lercanidipina e ciclosporina após administração concomitante. Um estudo com voluntários jovens saudáveis mostrou que, quando a ciclosporina foi administrada 3 horas após a toma de lercanidipina, os níveis plasmáticos de lercanidipina não sofreram alteração, enquanto a AUC da ciclosporina aumentou 27%. Contudo, a co-administração de lercanidipina com ciclosporina provocou um aumento de 3 vezes nos níveis plasmáticos de lercanidipina e um aumento de 21% na AUC da ciclosporina.

Sumo de toranja

A lercanidipina não deve ser administrada com sumo de toranja (ver secção 4.3). Tal como outras dihidropiridinas, a lercanidipina é sensível à inibição do metabolismo pelo sumo de toranja, com uma subida consequente da sua disponibilidade sistémica e aumento do efeito hipotensor.

Associações que necessitam de precaução para utilização

Álcool

Deve evitar-se o consumo de álcool porque pode potenciar o efeito vasodilatador dos fármacos anti-hipertensores (ver secção 4.4).

Substratos do CYP3A4

Devem tomar-se cuidados particulares quando a lercanidipina for prescrita concomitantemente com outros substratos do CYP3A4, como terfenadina, astemizol, fármacos anti-arrítmicos da classe III, tais como a amiodarona e a quinidina.

Indutores do CYP3A4

A co-administração de lercanidipina com indutores do CYP3A4, tais como anticonvulsivantes (p. ex.: fenitoína, carbamazepina) e rifampicina deve ser abordada com cuidado, dado que o efeito anti-hipertensor pode ser diminuído, devendo-se monitorizar a pressão arterial mais frequentemente do que o habitual.

Digoxina

A co-administração de 20 mg de lercanidipina em doentes submetidos a tratamento crónico com β -metildigoxina não revelou qualquer evidência de interação farmacocinética. Voluntários saudáveis tratados com digoxina após uma dose de 20 mg de lercanidipina administrada em jejum, apresentaram um aumento médio de 33% na C_{max} da digoxina, enquanto que a AUC e a depuração renal não foram significativamente alteradas. Doentes submetidos a tratamento concomitante com digoxina devem ser cuidadosamente monitorizados do ponto de vista clínico relativamente a sinais de toxicidade pela digoxina.

Associações que devem ser tidas em consideração

Midazolam

Quando administrada concomitantemente com midazolam a voluntários idosos, numa dose de 20 mg por via oral, a absorção da lercanidipina foi aumentada (em aproximadamente 40%) e a taxa de absorção diminuída (t_{max} foi retardada de 1,75 para 3 horas). As concentrações de midazolam não sofreram modificações.

Metoprolol

Quando a lercanidipina foi co-administrada com metoprolol, um beta-bloqueante eliminado principalmente pelo fígado, a biodisponibilidade do metoprolol não foi alterada, enquanto que a da lercanidipina foi reduzida em 50%. Este efeito pode dever-se à redução no fluxo sanguíneo hepático causada pelos beta-bloqueadores e pode, conseqüentemente, ocorrer com outros fármacos da mesma classe. Desta forma, a lercanidipina pode ser administrada com segurança conjuntamente com fármacos bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos, mas poderá ser necessário um ajuste da dose.

Cimetidina

A administração simultânea de 800 mg por dia de cimetidina não causa modificações significativas nos níveis plasmáticos de lercanidipina, porém são necessárias precauções com doses mais elevadas dado que a biodisponibilidade e o efeito hipotensor da lercanidipina podem ser aumentados.

Fluoxetina

Um estudo de interacção com a fluoxetina (um inibidor do CYP2D6 e do CYP3A4), conduzido em voluntários com idades de 65 ± 7 anos (média \pm d.p.), não demonstrou modificação clinicamente relevante da farmacocinética da lercanidipina.

Sinvastatina

Quando uma dose de 20 mg de lercanidipina foi reiteradamente co-administrada com 40 mg de sinvastatina, a AUC da lercanidipina não foi significativamente alterada, enquanto que a AUC da sinvastatina aumentou 56% e a do seu metabolito activo, β -hidroxiácido, aumentou 28%. É improvável que tais alterações tenham relevância clínica. Nenhuma interacção é esperada quando a lercanidipina é administrada de manhã e a sinvastatina à noite, tal como indicado para este fármaco.

Varfarina

A co-administração de 20 mg de lercanidipina a voluntários saudáveis em jejum não alterou a farmacocinética da varfarina.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Enalapril

A utilização de inibidores da ECA (enalapril) não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A utilização de inibidores da ECA (enalapril) está contra-indicada durante o 2º e 3º trimestre da gravidez (ver secção 4.3 e 4.4).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após exposição aos inibidores da ECA durante o primeiro trimestre da gravidez não foi conclusiva; no entanto, um pequeno aumento no risco não pode ser excluído. A não ser que a terapêutica continuada com inibidores da ECA seja considerada essencial, as doentes que planeiam engravidar devem alterar a sua terapêutica anti-hipertensora que tenham um perfil de segurança bem estabelecido para ser utilizada na gravidez. Quando a gravidez for diagnosticada, deve ser parado imediatamente o tratamento com inibidores da ECA e, se apropriado, deve ser iniciada uma terapêutica alternativa.

Uma exposição prolongada aos inibidores da ECA durante o segundo e terceiro trimestres induz fetotoxicidade humana (função renal diminuída, oligohidrâmnios, atraso da ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliémia) (ver também secção 5.3).

No caso de ter havido exposição aos inibidores da ECA a partir do segundo trimestre de gravidez, recomendam-se exames de ultra-sonografia à função renal e ao crânio. Os recém-nascidos cujas mães tenham tomado inibidores da ECA devem ser cuidadosamente observados relativamente a hipotensão (ver secção 4.3 e 4.4). O enalapril, que passa a placenta, foi removido da circulação do recém-nascido por diálise peritoneal em quantidades clinicamente significativas. Teoricamente, pode ser removido por transfusão de permuta.

Lercanidipina

Estudos em animais com lercanidipina não demonstraram efeitos teratogénicos, mas estes foram observados com outros compostos dihidropiridínicos.

Não estão disponíveis estudos de exposição durante a gravidez com a lercanidipina, pelo que a sua utilização durante a gravidez ou em mulheres que planeiam engravidar não é recomendada.

Lercanidipina e enalapril em associação

Consequentemente, o uso de Zanipress não é recomendado durante o primeiro trimestre da gravidez e está contra-indicado a partir do segundo trimestre.

Aleitamento

O enalapril e o enaprilato são excretados no leite materno.

A excreção de lercanidipina no leite materno é desconhecida.

Consequentemente, não é recomendada a utilização de Zanipress durante o aleitamento.

Fertilidade

Foram relatados alguns casos de alterações bioquímicas reversíveis na cabeça dos espermatozoides em doentes tratados com bloqueadores de cálcio. Em casos de insucesso repetido de fertilizações *in vitro* e nenhuma outra explicação é encontrada, deve ser considerada como causa a utilização de bloqueadores dos canais de cálcio.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Experiências clínicas com Zanipress e os seus constituintes sugerem que a incapacidade de conduzir ou utilizar máquinas não é provável. No entanto, é recomendada precaução pois podem ocorrer tonturas, astenia, fadiga e em casos raros sonolência. (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis da associação são semelhantes aos observados individualmente para cada constituinte.

Em ensaios clínicos controlados utilizando o Zanipress 10mg/10 mg e incluindo 329 doentes, foram relatados os seguintes efeitos adversos descritos na tabela.

A tabela seguinte apresenta a incidência de reacções adversas que pelo menos terão uma relação causal, agrupadas por Classes de Sistemas de Órgãos segundo classificação MedDRA, e ordenadas por frequência: muito frequentes (>1/10), frequentes (≥1/100 a <1/10), pouco frequentes (≥1/1000 a <1/100), raros (≥1/1000 a <1/1000), muito raros (<1/10000) desconhecido (não pode ser estimado pelos dados disponíveis).

Frequência	Frequentes (≥1/100 a <1/10)	Pouco frequentes (≥1/1000 a <1/100)
Classe de sistema de órgãos		
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade*
Doenças do sistema nervoso	Tontura	Dor de cabeça
Afecções do ouvido e do labirinto	Vertigem, incluindo vertigem posicional	
Cardiopatias		Palpitações Taquicardia*
Vasculopatias		Hipotensão* Colapso circulatório*
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	Garganta seca*
Doenças gastrointestinais		Dor abdominal alta* Náusea*
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Dermatite* Eritema* Edema labial* Urticária*
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia*
Doenças renais e urinárias		Poliúria* Poliaquiúria*
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Disfunção erétil*
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga Astenia*
Exames complementares de diagnóstico		Diminuição da Hemoglobina*
Nota: * apenas num doente		

Informação adicional nos componentes individuais.

Enalapril individualmente

De entre as reacções adversas relatadas para enalapril estão:

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Pouco frequente: anemia (incluindo aplástica e forma hemolítica)

Rara: neutropénia, trombocitopenia, agranulocitose, distúrbio da medula óssea, pancitopenia, linfadenopatia.

Doenças do sistema imunitário:

Frequentes: Foram relatados casos de hipersensibilidade, angioedema: edema angioneurótico da face, extremidades, lábios, língua, glote e laringe (ver secção 4.4.)

Raro: Distúrbio auto-imune

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Pouco frequentes: hipoglicémia (ver secção 4.4.), anorexia

Perturbações do foro psiquiátrico:

Frequentes: depressão

Pouco frequentes: estado de confusão, sonolência, insónia, irritabilidade

Raro: sonhos anormais, distúrbios do sono

Doenças do sistema nervoso:

Muito frequente: tontura

Frequente: dor de cabeça

Pouco frequente: parestesia

Afecções oculares:

Muito frequente: visão turva

Afecções do ouvido e do labirinto:

Pouco frequentes: vertigem, zumbidos

Cardiopatias:

Frequentes: enfarte do miocárdio, hipotensão secundária a excessiva em doentes de alto risco (ver secção 4.4.), arritmia, angina de peito, taquicardia.

Pouco frequente: palpitações

Vasculopatias:

Frequentes: hipotensão, síncope, acidente cerebrovascular, hipotensão secundária a excessiva em doentes de alto risco (ver secção 4.4)

Pouco frequentes: rubor, hipotensão ortostática

Raro: Fenómeno Raynaud's

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Muito frequentes: Tosse

Frequentes: Dispneia

Pouco frequentes: Rinorreia, dor faringolaríngea e disfonia, broncoespasmo/asma

Raros: Infiltração pulmonar, rinite, alveolite alérgica, pneumonia eosinófila

Doenças gastrointestinais:

Muito frequentes: náusea

Frequentes: diarreia, dor abdominal, disgeusia

Pouco frequentes: ileus, pancreatite, vômito, dispepsia, obstipação, desconforto no estômago, boca seca, úlcera péptica.

Raro: estomatite, estomatite aftosa, glossite

Muito raro: angioedema intestinal

Afecções hepatobiliares:

Raros: insuficiência renal, hepatite, hepatite colestática ou necrosante, colestase (incluindo icterícia).

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Frequentes: rash

Pouco frequentes: hipersudação, prurido, urticária, alopecia

Raro: eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliativa, necrólise tóxica epidérmica, pênfigo

Foi relatado um sintoma complexo que pode incluir um ou mais dos seguintes sintomas: febre, serosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, anticorpos anti-nucleares positivos (ANA), aumento da taxa de sedimentação eritrocitária, eosinofilia e leucocitose. Podem ocorrer rash, fotosensibilidade ou outras manifestações dermatológicas.

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Pouco frequentes: espasmos musculares

Doenças renais e urinários:

Pouco frequentes: insuficiência renal, proteinúria

Raro: oligúria

Doenças dos órgãos genitais e da mama:

Pouco frequente: disfunção erétil

Raro: ginecomastia

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Muito frequente: astenia

Frequente: fadiga, dor torácica

Pouco frequente: mal-estar

Exames complementares de diagnóstico:

Frequente: aumento do potássio sérico, aumento da creatinemia

Pouco frequente: aumento da urémia, diminuição da natrémia

Raro: diminuição hemoglobina, diminuição hematócrito, aumento das enzimas hepáticas, aumento da bilirrubina sanguínea.

Lercanidipina

As reacções adversas ocorreram em aproximadamente 1,8% de doentes tratados.

As reacções adversas que foram relatadas mais frequentemente em ensaios clínicos foram dores de cabeça, tonturas, edema periférico, taquicardia, palpitações e rubor, cada uma ocorrendo em menos de 1% dos doentes.

Doenças do sistema imunitário

Muito raro: hipersensibilidade

Perturbações do foro psiquiátrico:

Raro: sonolência

Doenças do sistema nervoso:

Pouco frequentes: dor de cabeça, tonturas

Cardiopatias:

Pouco frequentes: taquicardia, palpitações

Raro: angina de peito

Vasculopatias:

Pouco frequentes: rubor

Muito raro: síncope

Doenças gastrointestinais:

Raro: náusea, dispepsia, diarreia, dor abdominal, vômitos.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Raro: rash

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Raro: mialgia

Doenças renais e urinárias:

Raro: poliúria

Perturbações gerais e alterações do local de administração:

Pouco frequentes: edema periférico

Raro: astenia, fadiga

De relatos espontâneos em experiência pós-marketing, foram relatadas muito raramente as seguintes reacções adversas (<1/10000): hipertrofia gengival, aumentos reversíveis de transaminases no sangue, hipotensão, frequência urinária e dor no peito.

Algumas dihidropiridinas podem levar a dor pré-cordial localizada ou angina de peito. Muito raramente, doentes com angina de peito pré-existente podem ter um aumento da frequência, duração ou gravidade das crises anginosas. Podem ocorrer casos isolados de enfarte do miocárdio.

A lercanidipina não parece estar relacionada com qualquer efeito adverso a nível da glicémia ou dos níveis séricos lipídicos.

4.9. Sobredosagem

Até ao momento não foram descritos casos de sobredosagem com Zanipress.

Os sintomas mais prováveis de sobredosagem são hipotensão, bradicardia, taquicardia reflexa, choque, estupor, distúrbios electrolíticos e insuficiência renal.

Tratamento da sobredosagem:

O tratamento consiste na eliminação do veneno e re-estabelecimento de condições cardiovasculares estáveis. Após ingestão oral está indicado proceder-se a uma lavagem gástrica possivelmente combinada com irrigação intestinal.

Sobredosagem com enalapril:

Existe pouca informação de sobredosagem em adultos.

Sintomas:

Os sintomas mais relevantes de sobredosagem relatados são hipotensão acentuada (em alguns casos o início é de 6 horas após ingestão dos comprimidos), concomitantemente com bloqueamento do sistema renina-angiotensina e estupor.

Os sintomas associados à sobredosagem dos inibidores da ECA podem incluir: choque circulatório, distúrbios electrolíticos, insuficiência renal, hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, tonturas, ansiedade e tosse. Foram relatados níveis de enaprilato no soro cerca de 100 a 200 vezes superiores após ingestão de doses terapêuticas de 300 a 440 mg de enalapril respectivamente.

Tratamento:

O tratamento recomendado na sobredosagem é de infusão intravenosa de solução salina. Se a hipotensão ocorrer o doente deverá ser colocado na posição de choque. Se disponível, deve ser feito o tratamento com infusão de angiotensina II e/ou catecolaminas. Se os comprimidos forem consumidos recentemente, devem ser tomadas medidas para eliminar o maleato de enalapril (ex: vômito, lavagem gástrica, administração de adsorventes ou sulfato de sódio). O enaprilato pode ser removido da circulação através da hemodiálise (ver secção 4.4). Está indicada a terapêutica com pacemakers em casos de bradicardia resistente à terapêutica. Sinais vitais, electrolitos séricos e creatinina devem ser continuamente monitorizados.

Sobredosagem com lercanidipina:

Sintomas:

Como com outras dihidropiridinas, pode esperar-se que a sobredosagem conduza a vasodilatação periférica excessiva com hipotensão marcada e taquicardia reflexa.

Em experiências pós-comercialização foram relatados 3 casos de sobredosagem (foram ingeridos 150 mg, 280 mg e 800 mg de lercanidipina numa tentativa de suicídio).

O primeiro doente desenvolveu sonolência, o segundo doente desenvolveu choque cardiogénico com isquémia cardíaca grave e insuficiência renal moderada. O terceiro doente apresentou vômito e hipotensão. Todos os doentes recuperaram sem sequelas.

Tratamento:

Nos casos acima mencionados, o tratamento consistiu respectivamente em: lavagem gástrica, catecolaminas em dose elevadas, furosemida, digitálicos e expansores de plasma parentéricos; carvão activado, laxativos e dopamina intravenosa.

No caso de hipotensão grave, bradicardia e inconsciência, o suporte cardiovascular pode ser útil, com atropina intravenosa para combate a bradicardia.

Tendo em consideração a acção farmacológica prolongada da lercanidipina, o estado cardiovascular dos doentes que tomaram uma sobredose deve ser monitorizado pelo menos 24 horas. Não existe informação sobre o valor da diálise. Uma vez que o fármaco é altamente lipofílico, é pouco provável que os níveis plasmáticos sejam indicativos da duração da fase de risco. A diálise pode não ser eficaz.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.2.1 Inibidores da enzima de conversão da angiotensina, 3.4.3 Bloqueadores da entrada do cálcio,

Código ATC: C09BB02

Zanipress 10 mg/10 mg é uma associação fixa de um inibidor ECA (enalapril 10 mg) e de um bloqueador dos canais de cálcio (lercanidipina 10 mg).

Num ensaio clínico piloto fase III, duplamente cego, conduzido em 342 doentes sem resposta à lercanidipina 10 mg (definidos como TAD 95-114 e SSBP 140-189 mmHg) a redução em TAS foi de 5,4 mmHg superior com a combinação de enalapril 10mg/lercanidipina 10 mg do que com lercanidipina 10 mg em monoterapia após 12 semanas de tratamento duplamente cego (-7,7 mmHg vs -2,3 mmHg, $p < 0,001$). Também a redução em TAD foi de 2,8 mm Hg superior com a associação comparativamente com a monoterapia (-7,1 mmHg vs -4,3 mmHg, $p < 0,001$).

As taxas de resposta apresentaram-se significativamente mais elevadas com a terapia de associação do que com a monoterapia: 41% vs 24% ($p < 0,001$) para TAS e 35% vs 24% ($p = 0,032$) para TAD. Uma percentagem significativa de doentes a fazer a associação tiveram normalização de TAS (39% vs 22%, $p < 0,001$) e de TAD (29% vs 19%, $p = 0,023$) comparativamente com doentes em monoterapia. Na fase aberta de follow up do estudo foi permitida uma titulação da associação enalapril 20 mg/lercanidipina 10 mg se a PA permanecesse $> 140/90$ mmHg; a titulação ocorreu em 133/221 e a TAD normalizou após titulação em 1/3 dos casos).

O maleato de enalapril é o sal de enalapril, um derivado com dois aminoácidos L-alanina e L-prolina. A enzima de conversão em angiotensina (ECA) é uma peptidil dipeptidase que cataliza a conversão da angiotensina I para o agente vasoconstrictor angiotensina II. Após absorção o enalapril é hidrolisado a enaprilato que inibe a ECA. Inibição da ECA resulta num decréscimo plasmático de angiotensina II, que leva a um aumento plasmático da actividade da renina (devido à retirada do efeito feedback negativo da libertação da renina) e decréscimo da secreção da aldosterona.

Uma vez que a ECA é idêntica à quinase II o enalapril pode também inibir a degradação da bradiquinina, um potente péptido vasoconstrictor. No entanto, o papel deste mecanismo no efeito terapêutico do enalapril ainda não está esclarecido.

Apesar do mecanismo pelo qual o enalapril reduz a pressão arterial estar primariamente atribuído à supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o enalapril é anti-hipertensor mesmo em doentes com baixos níveis de renina.

A administração de enalapril aos doentes hipertensos reduz tanto a pressão arterial supina como a de posição levantada sem um aumento frequência cardíaca.

A hipotensão postural sintomática é rara. Em alguns doentes pode levar algumas semanas de tratamento antes de alcançar um controlo óptimo da pressão arterial. A interrupção abrupta de enalapril não está associada a um aumento rápido da pressão arterial.

A inibição efectiva da actividade ECA ocorre normalmente 2 a 4 horas após administração oral de uma dose única de enalapril. O início de efeito da acção anti-hipertensora foi observado após uma hora com um máximo de redução da pressão arterial observada 4 a 6 horas após a administração. A duração de acção é dose-relacionada, mas a doses recomendadas, os efeitos anti-hipertensores e hemodinâmicos persistiram pelo menos 24 horas.

Estudos hemodinâmicos em doentes com hipertensão essencial demonstraram que a redução da pressão arterial estava associada com uma diminuição da resistência arterial periférica e com um aumento no output cardíaco; o efeito na frequência cardíaca foi nula ou reduzida. Após administração de enalapril, o fluxo sanguíneo renal aumentou enquanto que a taxa de filtração glomerular permaneceu igual. Não houve sinais de retenção de sódio ou de água. No entanto, em doentes com uma taxa de filtração glomerular baixa antes do início do tratamento, esta taxa geralmente aumentou.

Diminuição da albuminúria e excreção renal de IgG e proteínas totais foram verificadas após a ingestão de enalapril em ensaios clínicos de curta duração em diabéticos e não diabéticos com doença renal.

A lercanidipina é um antagonista do cálcio do grupo das dihidropiridinas e inibe o fluxo transmembranar do cálcio para o músculo cardíaco e músculo liso. O mecanismo de acção anti-hipertensivo é baseado num efeito relaxante directo no músculo liso vascular, levando a uma redução da resistência total periférica. Devido ao seu grande coeficiente de partição membranar a lercanidipina tem uma acção anti-hipertensiva prolongada e não apresenta efeitos inotrópicos negativos devido à sua alta selectividade vascular.

Uma vez que a vasodilatação produzida pela lercanidipina tem um início de acção gradual, raramente se observa nos doentes hipertensos uma hipotensão aguda com taquicardia reflexa.

Como com outras 1,4-dihidropiridinas assimétricas, a actividade anti-hipertensora da lercanidipina é devida ao S-enantiómero.

5.2. Propriedades farmacocinéticas

Não foram observadas interacções farmacocinéticas na associação de enalapril com lercanidipina.

Farmacocinética de enalapril

Absorção

O enalapril oral é rapidamente absorvido, com pico de concentrações plasmáticas de enalapril a ocorrerem numa hora. Com base em recuperação urinária, a extensão da absorção de enalapril de maleato de enalapril oral é de 60%. A absorção oral de enalapril não é afectada pela presença de alimentos no tracto gastrointestinal.

Distribuição

Após absorção oral o enalapril oral é rapidamente absorvido e extensamente hidrolisado a enaprilato, um potente inibidor da enzima de conversão da angiotensina. Os picos de concentração do enaprilato ocorrem 3 a 4 horas após a administração oral do maleato de enalapril. A semi-vida efectiva para acumulação de enalapril após concentrações de enaprilato foi atingida após 4 dias de tratamento.

Entre a gama de concentrações que são terapeuticamente relevantes, a ligação de enalapril às proteínas humanas plasmáticas não ultrapassa os 60%.

Biotransformação

Para além da conversão em enaprilato, não existe evidência de metabolização significativa do enalapril.

Eliminação

A eliminação de enaprilato é principalmente renal. Os principais componentes na urina são o enaprilato, cerca de 40% da dose e enalapril não modificado (cerca de 20%).

Insuficiência renal

A exposição ao enalapril e enaprilato está aumentada em doentes com insuficiência renal. Em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (clearance da creatinina 40-60 ml/min), o *steady state* AUC do enaprilato foi de aproximadamente duas vezes superior do que em doentes com função renal normal após administração de 5 mg uma vez ao dia. Em situações de insuficiência renal grave (clearance da creatinina ≤ 30 ml/min) a AUC aumentou cerca de 8 vezes. A semi-vida efectiva do enalaprilato a seguir a doses repetidas de maleato de enalapril é prolongada a este nível de insuficiência renal e o tempo para atingir o *steady state* aumenta (ver secção 4.2).

O enaprilato pode ser removido da circulação geral por hemodiálise. A *clearance* renal é de 62 ml/min.

Farmacocinética da lercanidipina

Absorção:

A lercanidipina é completamente absorvida após administração oral e os níveis plasmáticos máximos, ocorrem cerca de 1,5 – 3 horas após a administração.

Os dois enantiómeros de lercanidipina apresentam um perfil similar de nível plasmático: o tempo para se atingir a concentração plasmática máxima é o mesmo, a concentração plasmática máxima e a AUC são, em média, 1,2 vezes mais elevadas para o (S)-enantiómero e as semi-vidas de eliminação dos dois enantiómeros são essencialmente as mesmas. Não se observou interconversão *in vivo* dos enantiómeros.

Devido a um alto metabolismo de primeira passagem, a biodisponibilidade absoluta de lercanidipina administrada oralmente a doentes, em condições de ausência de jejum, é de cerca de 10%, embora seja reduzido para 1/3 quando administrado em jejum a voluntários saudáveis.

A disponibilidade oral da lercanidipina aumenta 4 vezes quando é ingerida até 2 horas após uma refeição rica em gorduras. Assim a lercanidipina deve ser tomada antes das refeições.

Distribuição:

A distribuição do plasma para os tecidos e órgãos é rápida e extensa.

O grau de ligação da lercanidipina às proteínas séricas é superior a 98%. Uma vez que os níveis de proteínas plasmáticas estão reduzidos em doentes com disfunção hepática ou renal grave, a fracção livre do fármaco pode estar aumentada.

Biotransformação:

A lercanidipina é extensamente metabolizada pelo CYP3A4; não se encontrou o fármaco precursor na urina ou nas fezes. É convertido predominantemente em metabolitos inactivos e cerca de 50% da dose é excretada na urina.

Testes “*in vitro*” com microsomas do fígado humano demonstraram que a lercanidipina apresenta um certo grau de inibição do CYP3A4 e do CYP2D6, em concentrações 160 e 40 vezes superiores, respectivamente, às alcançadas no pico máximo plasmático após a dose de 20 mg.

Além disso, estudos de interação em seres humanos demonstraram que a lercanidipina não alterou os níveis plasmáticos de midazolam, um substrato típico do CYP3A4, nem do metoprolol, um substrato típico do CYP2D6. Consequentemente, a inibição da biotransformação de fármacos metabolizados pelo CYP3A4 e CYP2D6 não é previsível com doses terapêuticas de lercanidipina.

Eliminação:

A eliminação processa-se essencialmente por biotransformação.

Foi calculada uma semi-vida média de eliminação terminal de 8-10 horas e a actividade terapêutica dura 24 horas, devido à sua elevada ligação aos lípidos da membrana. Não se observou acumulação durante a administração repetida.

Linearidade/não linearidade:

A administração oral de lercanidipina origina níveis plasmáticos de lercanidipina que não são directamente proporcionais à dose (cinética não linear). Após 10, 20 ou 40 mg, as concentrações plasmáticas máximas observadas encontravam-se num rácio de 1:3:8 e as áreas sob as curvas de concentração plasmática-tempo no rácio de 1:4:18, sugerindo uma saturação progressiva do metabolismo de primeira passagem. Em conformidade, a disponibilidade aumenta com a elevação da dose.

Informação adicional em populações especiais:

Em doentes idosos e em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada ou insuficiência hepática ligeira a moderada, verificou-se que o comportamento farmacocinético da lercanidipina era similar ao observado na população geral de doentes; doentes com insuficiência renal grave ou doentes dependentes de diálise apresentavam níveis mais elevados do fármaco (cerca de 70%). Em doentes com insuficiência hepática moderada a grave, é provável que a biodisponibilidade sistémica da lercanidipina seja aumentada, dado que, normalmente, o fármaco é extensamente metabolizado no fígado.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Associação enalapril:lercanidipina

A toxicidade potencial da associação de enalapril e lercanidipina foi estudada em ratos após administração oral até 3 meses e com dois testes de genotoxicidade. A associação não alterou o perfil toxicológico dos dois componentes individualmente.

A seguinte informação existe para cada um dos componentes individuais, enalapril e lercanidipina.

Enalapril

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Estudos de toxicidade reprodutiva sugerem que o enalapril não tem efeitos na fertilidade e capacidade reprodutiva em ratos e não é teratogénico. Num estudo em que ratos fêmea foram tratados antes da concepção e durante a gestação ocorreu um aumento na incidência de mortes das crias durante a lactação. O composto demonstrou atravessar a placenta e é excretado no leite. Os

inibidores da enzima de conversão da angiotensina, como classe, demonstraram induzir efeitos adversos na fase final do desenvolvimento fetal, resultando em mortes fetais e efeitos congénitos, principalmente a afectar o crânio. Foram também relatados casos de fetotoxicidade, atrasos de crescimento intra-uterino e canal arterial patente. Estas anomalias no desenvolvimento estão parcialmente imputadas a uma acção directa dos inibidores da ECA no sistema renina angiotensina fetal e parcialmente a isquémia resultante de hipotensão materna e diminuição no fluxo sanguíneo feto-placentário e aporte de oxigénio/nutrientes para o feto.

Lercanidipina

Os efeitos relevantes que foram observados em estudos a longo termo em ratos e cães estavam relacionados, directa ou indirectamente, com os efeitos conhecidos de doses elevadas dos antagonistas do cálcio, reflectindo predominantemente a actividade farmacodinâmica exagerada.

A lercanidipina não apresentou genotoxicidade, nem evidência de risco carcinogénico.

Em ratos, a fertilidade e capacidade reprodutora geral não foram afectadas pelo tratamento com lercanidipina, mas doses elevadas conduziram a perdas pré e pós implantação e atrasos no desenvolvimento fetal. Não foram evidenciados quaisquer efeitos teratogénicos em ratos e coelhos, mas outras dihidropiridinas mostraram teratogenicidade em animais. A lercanidipina induziu distocia quando administrada em dose elevada (12 mg/kg/dia) durante o parto.

A distribuição de lercanidipina e/ou os seus metabolitos em animais em gestação e a sua excreção no leite materno não foram investigadas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo:

Lactose mono-hidratada

Celulose microcristalina

Amidoglicolato de sódio

Povidona

Hidrogenocarbonato de sódio

Estearato de magnésio

Revestimento:

Hipromelose

Dióxido de titânio (E171)

Talco

Macrogol 6000

6.2. Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3. Prazo de validade

2 anos.

6.4. Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e humidade. Não conservar acima de 25°C.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de Poliamida-alumínio-PVC/alumínio.

Embalagens de 7,14,28,30,35,42,50,56,90,98 e 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os produtos não utilizados devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Jaba Recordati, S.A.

Lagoas Park, Edifício 5, Torre C, Piso 3

2740-298 Porto Salvo

Portugal

Telefone: +351 214329500

Fax: +351 219151930

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº registo: 5130448 - 7 comprimidos

Nº registo: 5108626 - 14 comprimidos

Nº registo: 5130455 - 28 comprimidos

Nº registo: 5108634 - 56 comprimidos

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 09 Maio 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Abril 2009