

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lomir Sro 5 mg cápsulas de liberação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula de liberação prolongada de Lomir Sro contém 5 mg de isradipina (substância ativa).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula de liberação prolongada.

Cápsulas de liberação prolongada com a impressão "5 mg" no corpo da cápsula.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

-Tratamento da hipertensão arterial essencial

4.2 Posologia e modo de administração

A dose recomendada na hipertensão ligeira a moderada é de 1 cápsula de liberação prolongada de Lomir Sro 5 mg, uma vez ao dia.

As cápsulas de liberação prolongada de Lomir Sro devem ser engolidas inteiras.

Se uma cápsula de liberação prolongada de Lomir Sro de 5 mg uma vez ao dia não for suficientemente eficaz após pelo menos 4 semanas de tratamento, recomenda-se a adição de um outro anti-hipertensor (de preferência um diurético tiazídico, inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou bloqueador beta).

O Lomir Sro pode ainda ser adicionado a tratamentos anti-hipertensores já existentes. Caso o Lomir Sro seja administrado concomitantemente com cimetidina a sua posologia deve ser reduzida em cerca de 50% (ver a secção 4.5).

Populações especiais

Utilização nos idosos e nos doentes com insuficiência hepática ou renal

Nos doentes idosos ou quando existe insuficiência renal ou hepática, aconselha-se uma dose inicial mais baixa, uma vez ao dia.

População pediátrica

Ainda não foram realizados ensaios clínicos bem desenhados relativos à administração de bloqueadores dos canais de cálcio em crianças. Contudo, ainda que estejam disponíveis dados retrospectivos limitados na população pediátrica, Lomir Sro não é recomendado nestes doentes.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer outro bloqueador dos canais de cálcio do tipo dihidropiridínico, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

À semelhança do que acontece com outros bloqueadores dos canais de cálcio do tipo dihidropiridina, Lomir Sro não deve ser administrado em doentes com o seguinte quadro clínico:

Choque cardiogénico,

Angina instável,

Durante ou até um mês após enfarte do miocárdio.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Recomendam-se doses individualizadas de Lomir Sro nos doentes idosos e nos doentes com compromisso hepático.

Recomenda-se um regime de doses cauteloso para doentes com compromisso renal ou insuficiência cardíaca crónica.

Deve-se ter atenção ao tratar doentes com forte suspeita ou confirmação de síndrome sinusal e que não têm pacemaker. Recomenda-se ainda precaução em doentes com pressão arterial sistólica baixa.

Aconselha-se um cuidado extremo quando se administram dihidropiridinas a doentes com estenose aórtica grave.

Pode ocorrer angina de peito, predominantemente em doentes com doença coronária pré-existente. No início do tratamento ou quando são feitos aumentos posológicos muito rapidamente em doentes com angina de peito pré-existente pode haver um aumento da frequência, duração e gravidade das crises de angina.

O tratamento com Lomir Sro deverá ser interrompido se ocorrer hipersensibilidade ao fármaco.

Deve-se evitar a administração concomitante com rifampicina ou com outros fármacos indutores enzimáticos (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações que resultam em uso concomitante não recomendado

Efeitos de outros fármacos / sistemas enzimáticos sobre a isradipina

Fármacos anticonvulsivantes e Rifampicina

A administração concomitante com a rifampicina reduz significativamente as concentrações séricas de isradipina. Consequentemente, deve-se evitar a administração concomitante com rifampicina ou com outros fármacos indutores enzimáticos (por exemplo, anticonvulsivantes tais como carbamazepina, fenobarbital).

Com base num caso relatado com isradipina e nos riscos conhecidos relativos à coadministração de fenitoína com os bloqueadores de canais de cálcio, deve-se evitar a administração concomitante com a fenitoína.

Interações a serem consideradas

Fármacos antimicrobianos

Quando as dihidropiridinas são administradas concomitantemente com inibidores do citocromo P450 3A foram relatados casos de aumento dos níveis séricos e potenciação tanto do efeito clínico do fármaco como dos efeitos indesejáveis (por exemplo, edema periférico). Não há evidência clínica significativa para tais interações com a isradipina, mas a coadministração de Lomir Sro com inibidores fortes da CYP3A, tais como, antibióticos macrólidos (por exemplo, eritromicina, claritromicina, troleandomicina), inibidores da protease do HIV (por exemplo, ritonavir, indinavir, nelfinavir) ou inibidores da transcriptase reversa (por exemplo, delavirdina), e antifúngicos azóis (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, voriconazol) deve ser feita com precaução.

Fármacos anti-hipertensores

Tal como com outros anti-hipertensores, o tratamento concomitante com baclofeno por via oral, pode potenciar uma descida da pressão arterial. Como tal, poderá ser necessário monitorizar a pressão arterial e ajustar a dose da medicação anti-hipertensora em conformidade.

Cimetidina

A administração concomitante de cimetidina aumenta em cerca de 50% a biodisponibilidade da isradipina (ver secção 4.2).

AINES

Durante a administração concomitante com o diclofenac, o pico plasmático da isradipina aumenta cerca de 20% mas não se espera que este aumento seja clinicamente significativo, já que a exposição no estado de equilíbrio permanece inalterada. A farmacocinética da isradipina não é modificada pela administração concomitante de digoxina, propranolol, varfarina, hidroclorotiazida ou ciclosporina.

Efeitos da isradipina sobre outros fármacos / sistemas enzimáticos

A isradipina não parece inibir as enzimas do citocromo P450, em particular CYP3A4, numa extensão clínica significativa.

A isradipina não afeta a farmacocinética da digoxina, varfarina, hidroclorotiazida, diclofenac, teofilina, triazolam ou ciclosporina.

A isradipina induz um pequeno aumento (27%) na biodisponibilidade (AUC) do propranolol. A relevância clínica não é conhecida.

Interações com alimentos

A ingestão concomitante de sumo de toranja pode aumentar a biodisponibilidade da isradipina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A informação sobre a utilização de Lomir Sro em mulheres grávidas é limitada. Os dados relativos a um número limitado de mulheres grávidas expostas a isradipina no terceiro trimestre de gravidez não revelam quaisquer efeitos adversos da isradipina sobre a gravidez ou a saúde do feto ou do recém-nascido. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embriofetal, parto ou desenvolvimento pós-natal a doses terapêuticamente relevantes (ver secção 5.3). A administração oral de Lomir Sro no terceiro trimestre de gravidez não foi associada a qualquer alteração da frequência cardíaca do feto ou no fluxo sanguíneo uteroplacentário e o efeito tocolítico parece ser fraco.

Contudo, não existe experiência suficiente do fármaco nas mulheres grávidas que justifique a sua utilização durante a gravidez, a menos que o benefício para a mãe ultrapasse em grande parte qualquer risco potencial para o feto.

Amamentação

A informação sobre a utilização de Lomir Sro em mulheres a amamentar é limitada. Um estudo efetuado em ratos demonstrou que pequenas quantidades de isradipina passam para o leite materno. Embora estes estudos em animais não mostrem qualquer efeito adverso da isradipina quando administrada durante a amamentação, a segurança do medicamento nos lactantes não está estabelecida. Por este motivo, as mães tratadas com Lomir Sro não devem amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não existem dados sobre os possíveis efeitos do Lomir Sro sobre a capacidade de condução ou de utilização de máquinas. Como com outros bloqueadores dos canais de cálcio, são reações adversas conhecidas associadas ao uso de Lomir Sro: síncope, tonturas, hipotensão, distúrbios visuais e visão desfocada. Os doentes não devem conduzir veículos, ou operar máquinas, ou desempenhar tarefas que exijam estado de alerta se experimentarem estes sintomas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A maioria das reações adversas observadas em ensaios clínicos foram ligeiras, geralmente dependentes da dose e relacionadas com as propriedades vasodilatadoras de Lomir Sro: tonturas, cefaleias, rubor, taquicardia, palpitações e edema periférico localizado de origem não cardíaca (aparentemente mais relacionado com a dilatação arterial local do que com a retenção de fluídos). Estes efeitos tendem a diminuir ou a desaparecer com a continuação do tratamento.

Lomir Sro cápsulas de libertação prolongada consegue uma melhoria do perfil de tolerabilidade. A incidência de tonturas, cefaleias, rubor e edema periférico é menor do que se a formulação fosse em comprimidos.

As reações adversas são classificadas de acordo com a frequência, primeiro as mais frequentes, e usa-se a seguinte classificação: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados, desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações são agrupadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela - Reações adversas observadas em ensaios clínicos (ocorrendo mais frequentemente com a isradipina, do que com o placebo) e compiladas de relatos espontâneos são apresentadas, de seguida, de acordo com as classes de sistemas de órgãos.

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Muito raros: Trombocitopénia, leucopénia, anemia.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito raros: Anorexia, diminuição do apetite.

Perturbações do foro psiquiátrico

Muito raros: Depressão, ansiedade, nervosismo.

Desconhecido: Insónia.

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: Cefaleias.

Frequentes: Tonturas.

Muito raros: Hipoestesia, parestesia, sonolência.

Desconhecido: Acidente isquémico transitório.

Afeções oculares

Muito raros: Afeções oculares, visão desfocada.

Cardiopatias

Frequentes: Taquicardia, palpitações.
Muito raros: Arritmia ventricular, enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca; angina de peito, fibrilhação auricular, bradicardia.
Desconhecido: Síncope.

Vasculopatias

Muito frequentes: Rubor, edema periférico.
Pouco frequentes: Hipotensão.
Desconhecido: Acidente vascular cerebral.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Frequentes: Dispneia.
Muito raros: Tosse.

Doenças gastrointestinais

Frequentes: Desconforto abdominal.
Muito raros: Vômitos, náuseas, hiperplasia gengival.
Desconhecido: xerostomia, obstipação, diarreia.

Afeções hepatobiliares

Muito raros: Aumento dos valores nos testes funcionais do fígado, hepatite.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: Erupção cutânea.
Muito raros: Dermatite alérgica, prurido, hiperidrose, reações anafiláticas e angioedema, fotossensibilidade.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Muito raros: Artralgia, dores de costas, espasmos musculares, dores nos membros.

Doenças renais e urinárias

Frequentes: Poliúria.

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Muito raros: Disfunção erétil, ginecomastia.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: Fadiga, indisposição.
Muito raros: Astenia.
Desconhecido: Letargia, dor no peito.

Exames complementares de diagnóstico

Pouco frequentes: Aumento de peso.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas: A experiência com a sobredosagem de Lomir Sro é limitada. Os dados existentes sugerem que a sobredosagem pode resultar numa hipotensão acentuada e prolongada necessitando de apoio cardiovascular (tal como fluidos I.V. ou expansores do volume do plasma), com monitorização da função cardiorrespiratória e do volume sanguíneo circulante.

Tratamento: Os vasoconstritores podem ser benéficos, desde que o seu uso não esteja contraindicado. Poderá também usar-se cálcio I.V..

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.3 – Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores.

Bloqueadores da entrada do cálcio, código ATC: C08CA03

A isradipina, a substância ativa do Lomir Sro, é um potente bloqueador dos canais de cálcio dihidropiridínico com atividade seletiva em relação aos canais de cálcio dependentes de voltagem (tipo L ou de "longa ação"). A isradipina tem maior afinidade para os canais de cálcio do músculo liso arterial do que para os do miocárdio. Assim, dilata os leitos vasculares arteriais, em particular os do coração, cérebro e músculo esquelético, sem deprimir a função cardíaca. Como resultado da vasodilatação periférica, a pressão sanguínea arterial é diminuída.

Experiências em animais e nos humanos indicam que a isradipina exerce uma atividade depressora mínima na automaticidade do nóculo sinoatrial, mas não reduz a condução auriculoventricular nem a função contráctil do miocárdio. Logo, a taquicardia reflexa é

moderada, não surgindo prolongamento dos intervalos PQ mesmo após pré-tratamento com um bloqueador beta. A isradipina, nas doses reduzidas normalmente utilizadas para reduzir a pressão arterial, demonstrou também que possui uma atividade natriurética moderada mas significativa em animais e no Homem, exercendo um efeito antiaterogénico no animal.

O tratamento com isradipina aumenta ligeiramente o fluxo plasmático renal e a taxa de filtração glomerular e diminui ligeiramente a resistência vascular renal durante os primeiros 3 a 6 meses de tratamento. Estas alterações não se mantiveram após 1 ano de tratamento, mas a função renal foi preservada em comparação com os doentes com hipertensão não tratada. O tratamento com isradipina produz um efeito natriurético e um efeito diurético, que contribuem para o seu efeito anti-hipertensor. Os bloqueadores dos canais de cálcio exerceram também um efeito de proteção renal em doentes com transplante renal a serem tratados com ciclosporina. A dilatação da arteríola aferente, em particular, tem um papel importante.

Em doentes hipertensos, atinge-se uma redução da pressão arterial, relacionada com a dose quer na posição supina, sentada ou em pé, no prazo de 2-3 horas após a administração de um único comprimido. Em utilização terapêutica, a longa duração de ação do Lomir Sro assegura um controle durante 24 horas da pressão sanguínea arterial com uma administração uma vez por dia de uma cápsula. Após uma semana de tratamento observa-se uma redução significativa da pressão arterial, mas podem ser necessárias 3-4 semanas para se observar o efeito máximo.

Na formulação em comprimidos os aumentos do ritmo cardíaco em repouso são mínimos (menos de 5 batimentos/minuto), não sendo dose-dependentes.

Com as cápsulas duras de libertação prolongada geralmente não são observadas alterações da frequência cardíaca.

Lomir Sro é bem tolerado quando administrado a doentes com hipertensão ou angina de peito estável em doses até 20 e 22,5 mg/dia.

Doses orais individuais de isradipina suavizam a resposta broncospástica dos doentes asmáticos ao exercício.

Atendendo a que a isradipina não possui um efeito clínico relevante na homeostase da glucose, pode ser administrada a diabéticos.

Em estudos com uma duração até dois anos não se observou diminuição do efeito anti-hipertensor de Lomir Sro.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após uma absorção de 90 a 95% a partir do trato gastrointestinal, o Lomir Sro sofre um intenso metabolismo de primeira passagem hepática resultando numa biodisponibilidade de cerca de 16-18%.

Lomir Sro 5 mg cápsulas de libertação prolongada

Após doses até 20 mg tanto o pico da concentração plasmática como a área sob a curva exibem uma relação linear com a dose.

Cerca de 50% da isradipina contida no Lomir Sro cápsula de libertação prolongada é absorvida em 10 horas e a concentração plasmática máxima é alcançada aproximadamente 5 a 7 horas após a administração. A concentração plasmática máxima (C_{max}) é 1ng/ml para uma dose única de 5 mg de cápsula de libertação prolongada Sro e 1,8 ng/ml no estado de equilíbrio.

A ingestão da cápsula de libertação prolongada Sro com alimentos leva a um ligeiro aumento no pico das concentrações plasmáticas e aumenta a biodisponibilidade do Lomir Sro em cerca de 20%.

Distribuição

A isradipina liga-se em cerca de 95% às proteínas plasmáticas e o seu volume aparente de distribuição é de 283 l.

Biotransformação

A isradipina é extensamente biotransformada no fígado por cisão da ligação éster e aromatização de misturas de dihidropiridinas. Cinco dos metabolitos da isradipina representam 95% da dose do composto parental. Dados in vitro mostraram que nenhum destes metabolitos contribui para os efeitos cardiovasculares da isradipina.

Eliminação

A clearance total do Lomir Sro é de 43 l/h. A sua eliminação é bifásica com uma semivida terminal de 8,4 horas. Cerca de 60-65% da dose administrada é excretada na urina e 25-30% nas fezes sob a forma de metabolitos. Não se detetou fármaco inalterado na urina.

Populações especiais

Insuficiência renal

Os dados existentes não mostram uma correlação clara entre a função renal e a biodisponibilidade, tendo sido observado tanto um aumento como uma diminuição da clearance da creatinina e da clearance sistémica da isradipina em doentes com insuficiência renal.

Idosos e insuficiência hepática

Observou-se também que a biodisponibilidade é mais elevada em doentes idosos e em doentes com insuficiência hepática, atingindo aumentos até 27%.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A isradipina não demonstrou potencial mutagénico num conjunto de testes in vitro e in vivo.

O fármaco não evidenciou carcinogenicidade em estudos a longo termo realizados com ratinhos de ambos os sexos e ratos fêmea. Nos ratos macho foi observado um aumento, dose-dependente, na incidência de tumores benignos das células de Leydig. Este achado poderá estar indiretamente relacionado com uma perturbação do equilíbrio hormonal induzido pela isradipina no rato, que não é observada no homem. Considera-se que o aumento de tumores benignos das células de Leydig, no rato, não representa um risco para o ser humano.

Os estudos de toxicidade reprodutiva não revelaram efeitos adversos sobre a fertilidade, desenvolvimento embriofetal ou peri-pós-natal. Apenas se observou embrioletalidade em associação a doses tóxicas para a mãe. A isradipina não demonstrou potencial teratogénico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lomir Sro 5 mg cápsulas de libertação prolongada

Corpo da cápsula:

sílica coloidal anidra,
estearato de magnésio,
palmitato de cetilo,
celulose microcristalina,
hipromelose,

Cápsula:

dióxido de titânio (171),
óxido de ferro amarelo (172),
gelatina

Tinta de impressão:

Goma laca (E904),
óxido de ferro negro (172),
hidróxido de amónio,
hidróxido de potássio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Lomir Sro 5 mg cápsulas de libertação prolongada: 3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Lomir Sro 5 mg cápsulas de libertação prolongada: Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Daiichi Sankyo Portugal, Unipessoal LDA
Lagoas Park - Rua das Lagoas Pequenas, Edifício 5
2740-245 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lomir Sro 5 mg cápsulas de libertação prolongada:

Nº de registo: 4499182 - 10 cápsulas de libertação prolongada, 5 mg, blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

Nº de registo: 2193084 - 30 cápsulas de libertação prolongada, 5 mg, blisters de PVC/PVDC/Alumínio.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lomir Sro 5 mg cápsulas de libertação prolongada:

Data da primeira autorização: 16 de agosto de 1993

Data da última renovação: 16 de agosto de 2003

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

20 de março de 2020