

LOMIR[®]
LOMIR[®] SRO
isradipino

Formas farmacêuticas e apresentações

Comprimidos. Embalagem com 28 comprimidos.

Cápsulas. Embalagem com 14 cápsulas SRO.

USO ADULTO

Composição

Cada comprimido contém 2,5 mg de isradipino.

Excipientes: lauril sulfato de sódio, estearato de magnésio, povidona, amido e lactose.

Cada cápsula SRO contém 5 mg de isradipino.

Excipientes: dióxido de silício, estearato de magnésio, palmitato de cetila, celulose microcristalina, hipromelose. Componentes da cápsula: gelatina, óxido de ferro preto, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio e goma laca.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: LOMIR/LOMIR SRO tem como substância ativa o isradipino que é um bloqueador dos canais de cálcio, provocando dilatações das artérias, principalmente das do coração, cérebro e músculo esquelético.

Cuidados de armazenamento: Comprimidos e Cápsulas: Manter em temperatura ambiente (entre 15° C e 30° C).

Prazo de validade: A data de validade está impressa no cartucho. Não utilize o produto após a data de validade.

Gravidez e lactação: Informe ao seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se está amamentando.

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

Interrupção do tratamento: Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis tais como tontura, dor de cabeça, rubor ou palpitações, edema, cansaço, náuseas, vômitos ou desconforto abdominal.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Ingestão concomitante com outras substâncias: Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. Não tome suco de *grapefruit* durante o uso de LOMIR pois pode provocar um aumento da quantidade do medicamento no sangue, possivelmente a níveis perigosos.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: bloqueadores seletivos dos canais de cálcio com efeitos principalmente vasculares, derivados das diidropiridinas. Código ATC: C08C A03.

O isradipino, substância ativa de LOMIR/LOMIR SRO é uma diidropiridina com potente ação bloqueadora dos canais de cálcio, com atividade seletiva nos canais de cálcio voltagem-dependentes (tipo L ou “longa ação”). O isradipino tem uma maior afinidade pelos canais de cálcio da musculatura lisa arterial do que sobre os do miocárdio. Assim, produz dilatação dos leitos vasculares arteriais, particularmente os do coração, cérebro e músculo esquelético, sem deprimir a função cardíaca. Como resultado da vasodilatação periférica, a pressão arterial diminui.

As experiências em animais e em humanos indicam que o isradipino exerce uma atividade depressora mínima na automaticidade do nódulo sinuatrial, mas não prejudica a condução átrio-ventricular ou a função de contratilidade miocárdica. Portanto, a taquicardia reflexa é moderada e não ocorre prolongamento do intervalo P-Q, mesmo após o tratamento prévio com beta-bloqueador. Administrado em doses anti-hipertensivas, isradipino demonstrou possuir também atividade natriurética moderada, porém significativa em humanos e animais, além de exercer efeito anti-aterogênico em animais.

O tratamento com isradipino aumenta ligeiramente o fluxo plasmático renal e a taxa de filtração glomerular, reduzindo ligeiramente a resistência vascular renal durante os primeiros 3 a 6 meses de tratamento. Essas alterações não foram mantidas após 1 ano de tratamento, mas a função renal foi preservada, em comparação com pacientes hipertensos não-tratados. O tratamento com isradipino produz um efeito diurético e natriurético sustentado, que contribui para o efeito anti-hipertensivo. Os bloqueadores dos canais de cálcio também exercem um efeito de proteção renal em pacientes de transplante renal recebendo ciclosporina. A dilatação arteriolar aferente em particular, aparentemente desempenha papel significativo nesse efeito.

Em pacientes hipertensos, consegue-se redução dose-dependente da pressão arterial em posição supina, sentada ou em pé, 2 a 3 horas após a administração da dose única oral. Na prática terapêutica, a longa duração de ação de LOMIR assegura 24 horas de controle da pressão arterial, com

administração dos comprimidos duas vezes ao dia ou a administração de cápsulas SRO uma vez ao dia. Após uma semana de tratamento observa-se diminuição significativa da pressão arterial, mas são necessárias pelo menos 3 a 4 semanas para se desenvolver o efeito máximo. O aumento da frequência cardíaca de repouso é mínimo (menos de 5 batimentos/minuto) com o uso de comprimidos, e não é dose-dependente. Não foram observadas alterações na frequência cardíaca com as cápsulas SRO.

LOMIR tem sido administrado a pacientes com hipertensão ou *angina pectoris* estável em doses de até 20 e 22,5 mg/dia respectivamente, sendo bem tolerado.

Doses únicas orais de LOMIR atenuaram a resposta broncoespástica de pacientes asmáticos ao esforço. Por não apresentar efeito clínico relevante sobre a homeostase da glicose, isradipino pode ser dado a pacientes diabéticos.

Não ocorreu diminuição do efeito anti-hipertensivo de isradipino em estudos com até 2 anos de duração.

Farmacocinética

Absorção

Após a absorção de 90 a 95% a partir do trato gastrointestinal, isradipino passa por extenso metabolismo de primeira-passagem que resulta em biodisponibilidade de cerca de 16 a 18%. Após doses únicas orais de comprimidos de 2,5 mg a 20 mg, é alcançado um pico na concentração plasmática ($C_{máx}$) de aproximadamente 1 ng/mL/mg de isradipino. O isradipino é detectável no plasma ao término de 20 minutos e as concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em aproximadamente 2 horas.

Após a ingestão de doses orais de até 20 mg, tanto a concentração plasmática máxima como a área sob a curva apresentam relação linear com a dose.

A ingestão dos comprimidos com alimentos retarda em cerca de uma hora o tempo de concentração sanguínea máxima, sem afetar a biodisponibilidade.

Cerca de 50% do isradipino contido nas cápsulas de LOMIR SRO é absorvido em 10 horas e o pico da concentração plasmática é atingido aproximadamente 5 a 7 horas após a ingestão. O pico da concentração plasmática ($C_{máx}$) é de 1 ng/mL para uma dose única de 5 mg de cápsulas de LOMIR SRO e 1,8 ng/mL no estado de equilíbrio.

A ingestão da cápsula SRO com uma refeição, leva a picos de concentrações plasmáticas levemente superiores e aumenta a biodisponibilidade de LOMIR SRO em cerca de 20%.

Distribuição

LOMIR se une às proteínas plasmáticas em cerca de 95% e seu volume aparente de distribuição é de 283 L.

Biotransformação

O isradipino é extensivamente biotransformado no fígado por desesterificação e aromatização de parte diidropiridina. Cinco metabólitos do isradipino somam 95% da dose do composto inicial. *In vitro*, nenhum desses metabólitos contribui para os efeitos cardiovasculares do isradipino. O fármaco inalterado não foi detectado na urina.

Eliminação

O *clearance* (depuração) total de LOMIR é de 43 L/h. Sua eliminação é bifásica, com meia-vida terminal de 8,4 horas. Cerca de 60 a 65% da dose administrada é excretada na urina e 25 a 30%, nas fezes.

População especial

Os estudos não mostraram correlação clara entre a função renal e a farmacocinética; foram observados tanto um aumento como uma diminuição da biodisponibilidade em pacientes com função renal diminuída. Tem-se relatado biodisponibilidade mais alta em pacientes idosos e em pacientes com deterioração da função hepática de até 27%.

Dados de segurança pré-clínicos

Dados pré-clínicos (baseados em estudos convencionais para dose única ou múltipla, de toxicidade e potencial genotóxico, clastogênico ou carcinogênico) não revelaram riscos para humanos. Embriotoxicidade foi observada apenas em doses matematicamente tóxicas. O isradipino não tem potencial teratogênico.

Toxicidade aguda

Estudos em camundongos, ratos e coelhos sobre a toxicidade aguda, revelaram valores de DL₅₀ de 216, > 3000 e 58 mg/kg, respectivamente.

Os valores aproximados de DL₅₀ após uma administração aguda i.v. em camundongos, ratos e coelhos foram respectivamente 1,2; 1,8 e 1,2 mg/kg de peso corpóreo. Os sinais cardiovasculares tolerados de superdose foram demonstrados em doses únicas i.v. de 0,3 mg/kg em cachorros. A superdose crônica pode resultar em vasodilatação periférica com subsequente hipotensão sistêmica.

Mutagenicidade

O isradipino e seus metabólitos não demonstraram potencial genotóxico investigado por indução de lesão primária de DNA, mutações gênicas e aberrações cromossômicas em testes de mutagenicidade em estudos *in vivo* e *in vitro*.

Um aumento da frequência de aberrações cromossômicas em altas concentrações *in vitro* foi observado em células V79 de *hamsters* chineses e atribuído principalmente à citotoxicidade do que à genotoxicidade. Atividades clastogênicas não foram observadas *in vivo* (testes de micronúcleos em camundongos CD-1).

Toxicidade por doses repetidas

Em camundongos CD-1 de ambos os sexos tratados por 104 semanas com níveis de doses de até 80 mg/kg de peso corpóreo ao dia, isradipino não apresentou efeitos tumorigênicos.

Altas doses induziram um aumento significativo da incidência de adenomas benignos de células de *Leydig*, em testículos de ratos machos tratados por 105 semanas com níveis de doses de 2,5; 12,5 ou 62,5 mg/kg de peso corpóreo. Como não foi apresentado potencial genotóxico, este achado foi considerado um efeito indireto relacionado a um distúrbio do balanço hormonal, induzido por excessivas doses administradas por um longo período de tempo. Estudos repetidos no segundo ano, em ratos, confirmaram os efeitos de altas doses espécie-específicos nas células intersticiais testiculares e sugeriram um mecanismo envolvendo um aumento nos níveis pituitários de gonadotrofina, similares aos efeitos conhecidos de agonistas dopaminérgicos. Os achados em ratos não apresentaram relevância em humanos, e nenhuma alteração na circulação hormonal foi verificada em voluntários tratados com isradipino.

Embriotoxicidade

Não foi verificado potencial teratogênico em ratos ou coelhos. A embriofetividade foi observada em animais somente com níveis de doses tóxicas maternas, isto é, com 60 mg/kg por dia em ratas e com 3 e 10 mg/kg por dia em coelhas.

Indicações

Tratamento de hipertensão arterial leve a moderada.

Contra-indicações

Hipersensibilidade conhecida ao isradipino, a outros tipos de diidropiridinas bloqueadoras do canal de cálcio ou a qualquer componente da formulação.

Assim como para outros tipos de diidropiridinas bloqueadoras do canal de cálcio, LOMIR/LOMIR SRO não deve ser utilizado em pacientes com qualquer uma das seguintes condições:

- *Choque cardiogênico,*
- *Angina instável,*
- *Durante ou até um mês após a ocorrência de infarto do miocárdio.*

Advertências e precauções

Recomenda-se individualizar as doses de LOMIR/LOMIR SRO em pacientes idosos e pacientes com disfunção renal ou hepática ou com insuficiência cardíaca crônica.

Deve-se ter cautela em presença, ou em casos de forte suspeita de doenças do nódulo sinusal em pacientes que não estejam controlados com marcapasso. Recomenda-se cuidado ao tratar pacientes com pressão arterial sistólica baixa.

Aconselha-se extrema cautela ao se administrar diidropiridinas a pacientes com estenose aórtica.

Pode ocorrer angina pectoris, principalmente em pacientes com doença arterial coronariana pré-existente. Em pacientes com angina pectoris pré-

existente, pode ocorrer aumento na frequência, na duração e na gravidade de um ataque episódio de angina devido a aumentos rápidos de dosagem ou no início do tratamento.

LOMIR/LOMIR SRO deve ser interrompido se ocorrer hipersensibilidade ao fármaco.

A administração concomitante com rifampicina ou outras drogas indutoras enzimáticas deve ser evitada.

Gravidez e lactação

Gravidez

LOMIR / LOMIR SRO enquadra-se na categoria B de risco na gravidez.

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

Dados de um número limitado de mulheres grávidas (63) expostas a LOMIR no terceiro trimestre de gravidez não indicaram efeitos adversos do isradipino para a gravidez ou para a saúde do feto ou neonato. Até o momento, não há outros dados epidemiológicos relevantes disponíveis. Estudos em animais não mostraram nenhum efeito danoso, direta ou indiretamente, na gravidez, no desenvolvimento fetal, no parto ou no desenvolvimento pós-natal para níveis de dose terapeuticamente relevantes.

O uso oral de LOMIR no terceiro trimestre de gravidez não tem sido associado com arritmias fetais ou alteração no fluxo sanguíneo útero-placentário. Os efeitos tocolíticos parecem ser fracos.

Entretanto, não há experiências suficientes do uso da droga em mulheres grávidas que justifiquem seu uso durante a gravidez, a menos que o benefício esperado para a mãe seja superior ao risco potencial para a criança.

Lactação

Um estudo em ratos demonstrou que pequenas quantidades de isradipino passam para o leite materno. Embora experimentos em animais não mostraram que o isradipino cause efeitos adversos quando administrado durante a lactação, a segurança da droga em lactentes não está estabelecida. Portanto mulheres que estejam iniciando o tratamento com LOMIR/LOMIR SRO não devem amamentar.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas.

Não há dados de que LOMIR/LOMIR SRO prejudique a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas. Uma vez que, como com outros bloqueadores dos canais de cálcio, podem ocorrer tonturas, especialmente no início do tratamento, os pacientes devem tomar cuidado ao dirigir veículos e/ou operar máquinas.

Interações medicamentosas

A administração concomitante da rifampicina reduz muito as concentrações plasmáticas de isradipino. Portanto, deve-se evitar a administração concomitante com a rifampicina ou com outros medicamentos indutores enzimáticos (por exemplo anticonvulsivantes como carbamazepina, fenobarbital).

Baseado em um caso relatado de isradipino e nos riscos já conhecidos relacionados com a co-administração de fenitoína com bloqueadores do canal de cálcio, deve-se evitar a administração concomitante com fenitoína.

Um aumento dos níveis plasmáticos, e potenciação da atividade da droga e efeitos adversos (por exemplo edema periférico) foram relatados quando diidropiridinas são administradas concomitantemente com inibidores do citocromo P450 3A. Há poucas evidências de tais interações com o isradipino, mas deve-se ter cautela quando se co-administra LOMIR e um forte inibidor CYP3A como os antibióticos macrolídeos (por exemplo eritromicina, claritromicina, troleandomicina), os inibidores de protease HIV (por exemplo ritonavir, indinavir, nelfinavir), ou inibidores da transcriptase reversa (por exemplo delavirdina), e antifúngicos azoles (por exemplo cetoconazol, itraconazol, voriconazol).

Assim como todos os anti-hipertensivos, o tratamento concomitante com baclofeno oral torna provável uma maior queda da pressão. Portanto, pode ser necessário monitorar a pressão sangüínea e ajustar a dose do anti-hipertensivo.

A administração simultânea da cimetidina, aumenta a biodisponibilidade do isradipino em cerca de 50% (veja "Posologia e administração").

O pico da concentração plasmática de isradipino aumenta em aproximadamente 20% durante a co-administração com diclofenaco, mas não espera-se que isso seja clinicamente significativo, uma vez que a exposição no estado de equilíbrio permanece inalterada.

A farmacocinética do isradipino não é modificada pela administração concomitante de digoxina, propranolol, varfarina, hidroclorotiazida ou ciclosporina.

Interações do isradipino com outras drogas / sistemas enzimáticos

O isradipino não parece inibir enzimas do citocromo P450, em particular a CYP3A4 em extensão clinicamente significativa.

O isradipino não afeta as farmacocinéticas da digoxina, varfarina, hidroclorotiazida, diclofenaco, teofilina, triazolam ou ciclosporina; porém, induz a um pequeno aumento na biodisponibilidade (AUC) do propranolol (27%).

Interações com alimentos

A ingestão concomitante de suco de *grapefruit* pode aumentar a biodisponibilidade do isradipino.

Reações adversas

A maioria dos efeitos adversos observados em estudos clínicos foram leves, geralmente dose-dependentes e relacionados com as propriedades vasodilatadoras de LOMIR: tontura, cefaléia, rubor, taquicardia, palpitações e edema periférico localizado de origem não-cardíaca (parece estar mais envolvida com dilatação arterial local do que com retenção fluida). Esses efeitos tendem a diminuir com a continuidade do tratamento. Tolerabilidade ainda melhor pode ser obtida com as cápsulas SRO. A incidência de tontura, cefaléia, rubor, taquicardia e edema periférico é inferior à dos comprimidos.

As reações adversas observadas em ensaios clínicos (ocorrendo com maior frequência com o uso de isradipino do que com placebo) e combinadas com

os relatos espontâneos são apresentadas abaixo, de acordo com os sistemas orgânicos.

As reações adversas são classificadas de acordo com sua frequência, com a seguinte convenção: muito comum $\geq 1/10$; comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$; incomum $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; raro $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$; muito raro $< 1/10.000$, incluindo relatos isolados. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão listadas em ordem decrescente de gravidade.

Distúrbios do sangue e sistema linfático

Muito raro: Trombopenia, leucopenia, anemia

Distúrbios de metabolismo e nutrição

Muito raro: Perda de apetite e anorexia

Distúrbios psiquiátricos

Muito raro: Depressão, ansiedade, nervosismo

Distúrbios do sistema nervoso

Muito comum: Dor de cabeça

Comum: Vertigem

Muito raro: Hipoestesia, paraestesia, sonolência

Distúrbios visuais

Muito raro: Distúrbio visual, visão embaçada

Distúrbios cardíacos

Comum: Taquicardia, palpitações

Muito raro: Arritmia ventricular, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, angina pectoris, fibrilação atrial, bradicardia

Distúrbios vasculares

Muito comum: Ondas de calor, edema periférico

Incomum: Hipotensão

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Comum: Dispnéia

Muito raro: Tosse

Distúrbios gastrintestinais

Comum: Desconforto abdominal

Muito raro: Vômitos, náusea, hiperplasia gengival

Distúrbios hepato-biliares

Muito raro: Elevação da função hepática, casos isolados de hepatite

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos

Comum: Rash

Muito raro: Reações alérgicas da pele, prurido, sudorese, reações anafiláticas e angioedema, casos isolados de fotossensibilidade

Distúrbios musculares, dos tecidos conectivos e dos ossos

Muito raro: Artralgia, dor nas costas, câibras musculares, dor dos membros

Distúrbios renal e urinário

Comum: Poliúria

Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama

Muito raro:

Disfunção erétil, casos isolados de ginecomastia

Distúrbios gerais e condições do local de administração

Comum:

Fadiga, mal-estar

Muito raro:

Astenia

Investigações

Incomum:

Aumento de peso

Os seguintes eventos adversos cuja frequência é desconhecida, foram reportados após o início da comercialização de LOMIR: acidente vascular cerebral, síncope, ataque isquêmico transitório, letargia, boca seca, constipação, diarreia, insônia, dor no peito.

Posologia e administração

A posologia recomendada na hipertensão arterial leve a moderada é de 2,5 mg (1 comprimido) duas vezes ao dia, ou 1 cápsula SRO de 5 mg uma vez ao dia.

Caso um comprimido de 2,5 mg, duas vezes ao dia, não seja suficientemente eficaz após pelo menos 4 semanas de tratamento, recomenda-se a administração simultânea de outro anti-hipertensivo (de preferência um diurético tiazídico, inibidor da ECA ou beta-bloqueador) ou aumento da dose de LOMIR comprimidos para 5 mg, duas vezes ao dia.

Caso uma cápsula SRO de 5 mg, uma vez ao dia, não seja suficientemente eficaz após pelo menos 4 semanas de tratamento, recomenda-se acrescentar outro agente anti-hipertensivo (de preferência um diurético tiazídico, inibidor da ECA ou beta-bloqueador).

LOMIR/LOMIR SRO pode também ser adicionado a um tratamento anti-hipertensivo já existente.

Quando LOMIR/LOMIR SRO for administrado simultaneamente com a cimetidina, a posologia de LOMIR/LOMIR SRO deve ser reduzida em 50% (veja "Interações medicamentosas").

As cápsulas de LOMIR SRO devem ser deglutidas inteiras.

Uso em pacientes idosos e em pacientes com função hepática ou renal prejudicada.

Nos pacientes idosos, ou em casos de insuficiência hepática ou renal, recomenda-se uma dose inicial de 1,25 mg (meio comprimido) duas vezes ao dia.

Uso em crianças.

Não foram realizados estudos clínicos bem desenhados com bloqueadores dos canais de cálcio em crianças. Embora existam dados retrospectivos limitados disponíveis na população pediátrica, LOMIR não é recomendado nestes pacientes.

Superdose

A experiência com a superdose por LOMIR é limitada. Os dados disponíveis indicam que a superdose resultaria em hipotensão acentuada e prolongada,

que necessitaria de assistência cardiovascular (por exemplo, administração i.v. de líquidos ou de expansores de volume) com monitoração da função cardio-respiratória e do volume circulante. Os vasoconstritores podem ser benéficos sempre que seu uso não seja contra-indicado. Pode-se também recorrer ao cálcio i.v.

Pacientes idosos

Devem seguir as orientações gerais descritas na bula.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS - 1.0068.0072

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira - CRF-SP 23.873

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho

Lomir SRO cápsulas:

Fabricado por: Novartis Farmacêutica S/A, Barcelona, Espanha

Embalado por: Novartis Biociências S.A.

Lomir comprimidos:

Fabricado por: Novartis Biociências S.A.

Av. Ibirama, 518 - Complexos 441/3 - Taboão da Serra - SP

CNPJ: 56.994.502/0098-62

Indústria Brasileira

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça



MS 2002 + BPI 27.06.07

2007-PSB/GLC-0082-s