

1. **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

LOMIR SRO 2,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato  
LOMIR SRO 5 mg capsule rigide a rilascio prolungato

2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

**LOMIR SRO 2,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato**

Una capsula rigida a rilascio prolungato contiene:

**Principio attivo:**

Isradipina.....2,5 mg

**LOMIR SRO 5 mg capsule rigide a rilascio prolungato**

Una capsula rigida a rilascio prolungato contiene:

**Principio attivo:**

Isradipina.....5 mg

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

3. **FORMA FARMACEUTICA**

Capsule rigide a rilascio prolungato.

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1 **Indicazioni terapeutiche**

Ipertensione arteriosa.

4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

La posologia raccomandata è di una capsula rigida a rilascio prolungato da 5 mg una volta al giorno.

Le capsule devono essere deglutite intere.

In caso di risposta non soddisfacente dopo 4 settimane di trattamento con una capsula rigida a rilascio prolungato da 5 mg una volta al giorno, si consiglia di associare un altro farmaco antiipertensivo (preferibilmente un diuretico tiazidico, un ACE inibitore o un betabloccante).

LOMIR SRO può anche essere aggiunto ad un trattamento antiipertensivo preesistente.

In caso di somministrazione concomitante di cimetidina, la dose di LOMIR SRO dovrebbe essere ridotta del 50% (vedere sezione 4.5).

**Uso in pazienti anziani o con alterazioni della funzione epatica o renale**

In soggetti anziani o in caso di alterazioni della funzione epatica o renale può essere opportuno avviare il trattamento con una capsula rigida a rilascio prolungato da 2,5 mg una volta al giorno.

I pazienti al di sopra dei 65 anni e i pazienti con alterazioni a livello epatico possono presentare concentrazioni plasmatiche elevate di isradipina.

#### **Uso nei bambini**

Non sono stati eseguiti studi clinici con calcioantagonisti nei bambini. Nonostante siano disponibili alcuni dati retrospettivi nella popolazione pediatrica, LOMIR SRO non è raccomandato in questi pazienti.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri calcioantagonisti diidropiridinici o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Angina pectoris instabile.

Infarto del miocardio acuto o nel corso del mese precedente.

Stenosi aortica.

Insufficienza cardiaca non compensata.

Shock cardiogeno.

Gravidanza e allattamento.

#### **4.4 Avvertenze Speciali e precauzioni d'impiego**

Utilizzare con estrema cautela in pazienti con scompenso cardiaco congestizio (specialmente in terapia di combinazione con i betabloccanti) o compromissione renale.

E' possibile un'esacerbazione dell'angina all'inizio del trattamento e nel corso dell'incremento del dosaggio.

Isradipina, come altri dilatatori arteriolarari, può in casi rari far precipitare uno stato ipotensivo che, in soggetti sensibili, potrebbe indurre una ischemia miocardica. Usare con cautela nei soggetti ipotesici.

Particolare cautela è necessaria nel trattamento di pazienti con sindrome del nodo del seno accertata o presunta, non portatori di pacemaker.

L'impiego di farmaci diidropiridinici in pazienti con stenosi aortica serrata richiede estrema cautela.

Reazioni cutanee persistenti indotte dai calcioantagonisti sono progredite, in alcuni casi, fino ad una dermatite esfoliativa o ad un eritema multiforme. Pertanto, in queste situazioni, interrompere la terapia.

Nei soggetti con disfunzione renale o epatica e negli anziani si raccomanda un'attenta individualizzazione della dose.

Monitorare la funzionalità epatica nel corso delle prime tre settimane di trattamento.

Usare con cautela in pazienti con iperperistaltismo gastrointestinale e ostruzione gastrointestinale.

Patologia coronarica può comparire angina pectoris prevalentemente in pazienti con

preesistente. In pazienti con angina pectoris preesistente, la frequenza, durata e gravità

di attacchi di angina può aumentare in seguito ad incrementi rapidi

dei dosaggi o all'inizio del trattamento.

In caso di eventi da ipersensibilità, LOMIR SRO dovrebbe essere interrotto.

La somministrazione concomitante di rifampicina o di altri farmaci induttori enzimatici dovrebbe essere evitata (vedere sezione 4.5).

**La somministrazione concomitante con anticoagulanti richiede particolare cautela.**

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

***Interazioni da uso concomitante non raccomandato***

***Effetti di altri medicinali/sistemi enzimatici su LOMIR SRO***

Farmaci anticonvulsivanti:

La somministrazione concomitante di rifampicina riduce notevolmente le concentrazioni plasmatiche di LOMIR SRO.

Pertanto la somministrazione concomitante di LOMIR SRO con rifampicina o con altri farmaci induttori enzimatici (ad es. antiepilettici come carbamazepina e fenobarbital) dovrebbe essere evitata.

Sulla base di dati disponibili e di rischi noti conseguenti alla concomitante somministrazione di fenitoina con calcioantagonisti, la somministrazione concomitante di fenitoina dovrebbe essere evitata.

***Interazioni da considerare***

Farmaci antimicrobici

Sono stati riportati aumenti dei livelli plasmatici, potenziamento dell'attività farmacologica ed effetti indesiderati (edema periferico) durante somministrazione contemporanea di diidropiridinici ed inibitori del citocromo P450 3A. La rilevanza di tali interazioni è minima, ma dovrebbe essere adottata cautela in caso di somministrazione contemporanea di LOMIR SRO e di forti inibitori del citocromo CYP3A come gli antibiotici macrolidi (es.: eritromicina, claritromicina, trioleandomicina), inibitori della proteasi HIV (es.: ritonavir, indinavir, nelfinavir) o inibitore della transcriptasi inversa (es.: delaviridina) ed antimicotici azolinici (es.: ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo).

Farmaci antiipertensivi

Come con tutti gli antiipertensivi, il trattamento concomitante con baclofene per via orale può ulteriormente accentuare un possibile calo pressorio. Può essere quindi necessario monitorare la pressione arteriosa ed aggiustare il dosaggio dell'antiipertensivo conseguentemente.

Cimetidina

La somministrazione concomitante di cimetidina incrementa la biodisponibilità di isradipina di circa il 50% (vedere sezione 4.2).

FANS

La concentrazione massima nel plasma dell'isradipina aumenta di circa il 20% in caso di somministrazione contemporanea di diclofenac, ma ciò non è da considerarsi clinicamente significativo, poiché l'esposizione allo stato stazionario rimane invariata.

La farmacocinetica di LOMIR SRO non è alterata dalla

somministrazione concomitante di digossina, propranololo, warfarin, idroclorotiazide o ciclosporina.

**Effetti di LOMIR SRO su altri medicinali/sistemi enzimatici**

LOMIR SRO non sembra inibire in modo clinicamente significativo gli enzimi del citocromo P450, in particolare CYP3A4.

LOMIR SRO non influenza la farmacocinetica di digossina, warfarin, idroclorotiazide, diclofenac, teofillina, triazolam o ciclosporina, ma induce un piccolo aumento nella biodisponibilità (AUC) del propranololo.. La rilevanza clinica di ciò non è nota.

La somministrazione contemporanea di isradipina con amiodarone dovrebbe essere evitata in soggetti con sindrome del nodo del seno e blocco atrioventricolare parziale.

Ciò in quanto può insorgere un ulteriore rallentamento del ritmo sinusale o peggioramento del blocco atrioventricolare.

Sono stati riportati casi di grave ipertensione con uso concomitante di un betabloccante e di un calcioantagonista durante anestesia con fentanil.

**Interazioni con il cibo**

L'assunzione concomitante di succo di pompelmo può aumentare la biodisponibilità di isradipina.

**4.6 Gravidanza e allattamento**

*Gravidanza*

Le informazioni sull'uso di LOMIR SRO in gravidanza sono limitate. Dati su un limitato numero di donne incinte esposte a LOMIR SRO nel terzo trimestre di gravidanza non hanno evidenziato alcun caso di effetto indesiderato da isradipina sulla gravidanza o sulla salute del feto o del neonato. Studi sull'animale, a dosi terapeutiche, non hanno evidenziato alcun effetto dannoso diretto o indiretto sulla gravidanza, sullo sviluppo embriofetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale (vedi sezione 5.3).

L'uso orale di LOMIR SRO nel terzo trimestre di gravidanza non è stato associato con alcuna variazione della frequenza cardiaca fetale o sul flusso sanguigno utero placentare e l'effetto tocolitico sembra essere trascurabile.

Tuttavia, non c'è evidenza sufficiente con il farmaco in donne incinte da giustificare il suo uso durante la gravidanza anche nel caso in cui il beneficio per la madre è considerato superiore a qualsiasi potenziale rischio per il nascituro (vedere sezione 4.3).

*Allattamento*

Le informazioni sull'uso di LOMIR SRO durante l'allattamento sono limitate. In uno studio nei ratti è stato evidenziato che piccole quantità di isradipina passano nel latte materno. Nonostante studi nell'animale non hanno evidenziato alcun effetto indesiderato con isradipina somministrato durante l'allattamento, la sicurezza del farmaco nei neonati allattati al seno non è stata accertata.

Ciò nonostante si sconsiglia l'allattamento al seno da parte di donne in trattamento con LOMIR SRO.

#### 4.7 **Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari**

Non ci sono dati disponibili sugli effetti di LOMIR SRO sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

Come con altri calcioantagonisti, sincope, capogiri, ipotensione, disturbi visivi e visione offuscata sono reazioni avverse note associate all'uso di LOMIR SRO. I pazienti che manifestassero tali eventi avversi non dovrebbero guidare veicoli o svolgere compiti che richiedano particolare vigilanza.

#### 4.8 **Effetti indesiderati**

Molte reazioni avverse osservate nel corso degli studi clinici sono di media entità, generalmente dipendenti dalla dose e legate alle proprietà vasodilatatrici di LOMIR SRO: capogiri, cefalea, rossore, tachicardia, palpitazioni ed edema periferico localizzato di origine non cardiaca (la dilatazione locale delle arterie sembra essere coinvolta più della ritenzione idrica).

Questi tendono a scomparire o a regredire con la prosecuzione del trattamento.

***Le reazioni avverse sono citate in ordine di incidenza prima le più frequenti utilizzando la seguente convenzione: molto comuni ( $\geq 1/10$ ); comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comuni ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); molto rare ( $< 1/10000$ ), includendo anche segnalazioni isolate; non nota (non può essere stimata dai dati disponibili). Nell'ambito di ogni gruppo di incidenza, le reazioni avverse sono citate in ordine decrescente di gravità.***

Le reazioni avverse osservate in studi clinici (occorse più frequentemente con isradipina che con placebo) e segnalate come report spontanei sono citate di seguito in accordo al sistema degli organi/apparati.

### **Tabella 1**

#### **Patologie del sistema emolinfopoietico**

Molto rari: Trombopenia, leucopenia, anemia

#### **Disturbi del metabolismo e della nutrizione**

Molto rari: Anoressia, perdita di appetito

Non comuni: Incremento ponderale

#### **Disturbi psichiatrici**

Molto rari: Depressione, ansietà, nervosismo

Non nota: Insonnia

#### **Patologie del sistema nervoso**

Molto comuni: cefalea

Comuni: capogiri  
Molto rari: Ipoestesia, parestesia, sonnolenza  
Non nota: Attacchi ischemici transitori

### **Patologie dell' Occhio**

Molto rari: Disturbi della visione, visione offuscata

### **Patologie Cardiache**

Comuni: Tachicardia, palpitazioni  
Molto rari: Aritmia ventricolare, infarto miocardico, insufficienza cardiaca, angina pectoris, fibrillazione atriale, bradicardia  
Non nota: Sincope

### **Patologie Vascolari**

Molto Comuni: Rossore, edema periferico.  
Non comuni: Ipotensione  
Non nota: Ictus

### **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**

Comuni: dispnea  
Molto rari: Tosse

### **Patologie gastrointestinali**

Comuni: malessere addominale  
Molto rari: Vomito, nausea, iperplasia gengivale  
Non nota: Secchezza della mucosa orale, costipazione, diarrea

### **Patologie epatobiliari**

Molto rari: Aumento dei test di funzionalità epatica, epatite

### **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

Comuni: eruzione cutanea  
Molto rari: Dermatite, reazioni cutanee allergiche, prurito, iperidrosi, reazioni anafilattiche ed angioedema, fotosensibilità

### **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**

Molto rari: Artralgia, mal di schiena, spasmi muscolari, dolore agli arti inferiori

### **Patologie renali ed urinarie**

Comuni: Poliuria  
Molto rari: Pollachiuria

### **Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella**

Molto rari: Disturbi erettili, ginecomastia

### **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di**

### **somministrazione**

Comuni: Affaticamento, malessere

Molto rari: Astenia

Non nota: Letargia, dolore toracico

Inoltre, i seguenti effetti indesiderati sono stati associati al trattamento con calcioantagonisti: dermatite esfoliativa ed eritema multiforme.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Segni e sintomi:

L'esperienza di sovradosaggio con LOMIR SRO è limitata. I dati disponibili suggeriscono che questo può indurre una ipotensione marcata e prolungata, tale da richiedere una terapia di supporto (somministrazione endovenosa di fluidi o plasma expanders) con monitoraggio della funzione cardiorespiratoria e della volemia.

Trattamento:

Possono essere di beneficio sostanze ad attività vasocostrittrice, a patto che il loro uso non sia controindicato. Può anche essere utilizzata la infusione endovenosa di calcio.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA: Calcioantagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare. Derivati diidropiridinici.

CODICE ATC: C08CA03

L'isradipina sostanza attiva di LOMIR SRO è un potente calcioantagonista di derivazione diidropiridinica, con un'attività selettiva sui canali del calcio (l-type o "long acting"). L'isradipina ha una più elevata affinità per i canali del calcio della muscolatura liscia arteriosa che per quelli miocardici. LOMIR SRO induce pertanto un effetto di vasodilatazione delle arterie, in particolare di quelle cardiache, cerebrali e dei muscoli scheletrici, senza deprimere la funzione cardiaca.

Come conseguenza della vasodilatazione periferica, la pressione sanguigna arteriosa si abbassa.

Studi sugli animali e nell'uomo indicano che LOMIR SRO esercita una azione selettiva di inibizione sul nodo del seno, senza deprimere la conduzione atrioventricolare o la contrattilità miocardica. Pertanto, l'eventuale incremento riflesso della frequenza cardiaca è modesto e non si ha prolungamento dell'intervallo PQ nemmeno in associazione a betabloccanti. LOMIR SRO a dosi terapeuticamente efficaci esplica una moderata ma significativa attività natriuretica nell'animale e nell'uomo e un effetto antiaterogeno nell'animale.

Il trattamento con isradipina aumenta leggermente il flusso plasmatico renale ed il tasso di filtrazione glomerulare; durante i primi 3-6 mesi di terapia riduce leggermente la resistenza vascolare renale. Queste modificazioni non sono mantenute dopo un anno di terapia. Il trattamento con isradipina produce un effetto diuretico e

natriuretico sostenuto che contribuisce al suo effetto antiipertensivo. LOMIR SRO nella formulazione a rilascio prolungato, grazie alla sua lunga durata d'azione, assicura il controllo dei valori pressori per 24 ore con una singola somministrazione giornaliera.

Una riduzione pressoria significativa si osserva già dopo una settimana di trattamento, e tale riduzione procede progressivamente per 3-4 settimane fino ad ottenere il massimo effetto antiipertensivo. Con LOMIR SRO non si osservano generalmente modificazioni della frequenza cardiaca.

Poiché non è clinicamente rilevante l'effetto sull'omeostasi del glucosio, l'isradipina può essere somministrata a pazienti diabetici.

LOMIR SRO, per trattamenti fino a due anni, non ha evidenziato alcuna riduzione dell'effetto antiipertensivo.

## 5.2 **Proprietà farmacocinetiche**

### **Assorbimento**

Dopo somministrazione di LOMIR SRO per via orale, il 90-95% della dose è assorbita dal tratto gastroenterico, con una biodisponibilità di circa il 16%-18%. Il picco di concentrazione plasmatica e l'area sotto la curva sono dose dipendenti fino a dosi di 20 mg.

Circa il 50% dell'isradipina contenuta in LOMIR SRO è assorbita entro 10 ore e il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto circa 5-7 ore dopo l'assunzione delle capsule rigide a rilascio prolungato. Il picco di concentrazione plasmatica (C<sub>max</sub>) è 1 ng/ml per una dose singola di 5 mg e 1,8 ng/ml allo stato stazionario.

### **Distribuzione**

LOMIR SRO si lega per circa il 95% alle proteine plasmatiche; il volume di distribuzione apparente è di 283 l.

### **Metabolismo**

L'isradipina è largamente biotrasformata nel fegato attraverso una deesterificazione e aromatizzazione della frazione diidropiridinica. Cinque metaboliti dell'isradipina rendono conto del 95% della dose della molecola madre. I dati in vitro mostrano che nessuno di questi metaboliti contribuisce agli effetti cardiovascolari dell'isradipina.

### **Eliminazione**

La clearance totale è di 43 l/h. L'eliminazione è bifasica, con una emivita terminale di 8,4 ore. Circa il 60-65% della dose somministrata viene escreta con le urine come metaboliti inattivi, il rimanente 25-30% con le feci come metaboliti. Il farmaco immodificato non è rilevabile nelle urine..

### **Popolazioni speciali**

Insufficienza renale:

Con LOMIR SRO non si è evidenziata una chiara correlazione tra funzione renale e biodisponibilità, in pazienti con alterazioni della funzionalità renale sono stati osservati sia aumenti, sia decrementi della clearance della creatinina e della clearance sistemica dell'isradipina.

Anziani e insufficienza epatica:

La biodisponibilità è risultata essere più elevata nell'anziano ed in soggetti con alterazione della funzionalità epatica raggiungendo incrementi fino al 27%.

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

La DL<sub>50</sub> di isradipina, determinata in topi, ratti e conigli, è risultata rispettivamente di 216 - >3000 - 58 mg/kg p.o. e 1,2 - 1,8 - 1,2 mg/kg e.v.

Nel ratto trattato per 26 settimane p.o., la dose priva di effetti tossici è risultata di 41 mg/kg/die. Nel cane trattato per 52 settimane p.o. la massima dose tollerata è risultata di 12 mg/kg/die.

Gli studi sulle funzioni riproduttive indicano effetti avversi di natura aspecifica e solo ad alte dosi, che sono in grado di indurre anche tossicità materna nell'animale.

Sebbene non siano state ottenute evidenze di possibili effetti teratogeni, isradipina, a dosi elevate, può causare un prolungamento del travaglio.

Isradipina viene escreta nel latte materno in quantità clinicamente non rilevanti.

Le prove di mutagenesi e cancerogenesi sono risultate negative a dosi o concentrazioni largamente eccedenti quelle riferibili all'uso clinico.

## 6. **INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### 6.1 **Elenco degli eccipienti**

Silice colloidale anidra, magnesio stearato, cetil palmitato, cellulosa microcristallina, ipromellosa.

#### Componenti della capsula

Pigmento ossido di ferro giallo, titanio diossido, gelatina.

### 6.2 **Incompatibilità**

Nessuna.

### 6.3 **Periodo di validità**

3 anni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Capsule rigide a rilascio prolungato: blister PVC/alluminio, astuccio di cartone litografato.

28 capsule rigide a rilascio prolungato da 2,5 mg

14 capsule rigide a rilascio prolungato da 5,0 mg

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

Nessuna istruzione particolare.

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

Daiichi Sankyo Italia S.p.A.  
Via Paolo di Dono, 73 - 00142 Roma

8. **NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

LOMIR SRO 2,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato - A.I.C. n  
027715022 (non in commercio)  
LOMIR SRO 5 mg capsule rigide a rilascio prolungato - A.I.C. n  
027715046

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

Prima autorizzazione: 16.01.1992  
Rinnovo: 01.02.2007

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Determinazione AIFA del 13 Dicembre 2011