

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Dilatol SRO 5 mg cápsulas de libertação prolongada

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

A substância ativa do Dilatol SRO é a isradipina.

Uma cápsula de libertação prolongada de Dilatol SRO contém 5,0 mg de isradipina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula de libertação prolongada

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

A dose recomendada na hipertensão ligeira a moderada é de 1 cápsula de 5mg de Dilatol SRO por dia.

As cápsulas de Dilatol SRO devem ser engolidas inteiras.

Se após pelo menos 4 semanas de tratamento, uma cápsula de 5 mg não for suficientemente eficaz, aconselha-se a adição de um outro anti-hipertensor (de preferência, um diurético tiazídico, inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) ou bloqueador beta).

Dilatol SRO pode também ser adicionado a outro tratamento anti-hipertensivo já em curso.

Quando Dilatol SRO é administrado concomitantemente com cimetidina, a dosagem de Dilatol SRO deve ser reduzida em 50% (ver secção 4.5 «Interações medicamentosas e outras formas de interação»).

#### Populações especiais

Utilização nos idosos e nos doentes com insuficiência hepática ou renal

Em doentes idosos ou quando existe insuficiência renal ou hepática, aconselha-se uma dose inicial mais baixa (com a forma de comprimidos), 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, Dilatol SRO não é recomendado nestes doentes.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade conhecida à substância ativa, isradipina, ou a qualquer outro bloqueador dos canais de cálcio do tipo dihidropiridínico, ou a qualquer dos excipientes de Dilatol SRO (ver secção 6.1. Lista dos excipientes).

À semelhança do que acontece com outros bloqueadores dos canais de cálcio do tipo dihidropiridina, Dilatol 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

Nos doentes com compromisso hepático e nos doentes idosos, recomendam-se doses individualizadas de Dilatol SRO.

Nos doentes com compromisso renal ou doença cardíaca crónica recomenda-se um regime de doses cauteloso.

Quando se trata de doentes com confirmação ou forte suspeita de síndrome sinusal e que não possuem "pace-maker", deve ser-lhes dada a maior atenção. Recomenda-se precaução em doentes com pressão arterial sistólica baixa.

Deve ter-se cuidado quando se administram dihidropiridinas a doentes com estenose aórtica grave.

Pode ocorrer angina de peito, predominantemente em doentes com doença arterial 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 severidade das crises anginosas.

No caso de desenvolvimento de hipersensibilidade, o tratamento com Dilatol SRO deve ser interrompido.

Deve evitar-se a administração concomitante com rifampicina ou com outros fármacos indutores enzimáticos (ver secção 4.5 «Interações medicamentosas e outras formas de interação»).

## 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 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 de tais interações com a isradipina, mas a coadministração de Dilatol 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 antihipertensores, 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 antihipertensora em conformidade.

Cimetidina

A administração concomitante de cimetidina, resulta num aumento de cerca de 50% na biodisponibilidade do Dilatol SRO (ver secção 4.2 «Posologia e modo de administração»).

AINES

Durante a administração concomitante com o diclofenac, os picos plasmáticos da isradipina aumentam 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 noutros fármacos/ sistemas enzimáticos

A isradipina não parece inibir as enzimas 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.

#### Interação com alimentos

O uso concomitante de sumo de toranja pode aumentar a biodisponibilidade da isradipina.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

A informação sobre a utilização de Dilatol SRO em mulheres grávidas é limitada. Dados de um número limitado de estudos, em mulheres grávidas expostas a isradipina no terceiro trimestre de gravidez não mostraram efeitos adversos da isradipina nas grávidas e na saúde dos fetos ou dos recém nascidos. Até à data, não estão disponíveis outros dados epidemiológicos relevantes. Os estudos em animais não mostram efeitos indesejáveis diretos ou indiretos na gravidez, no desenvolvimento embriofetal, no parto ou no desenvolvimento pós natal quando são administradas doses terapêuticas (ver secção 5.3 «Dados de segurança pré-clínica»).

A administração oral de Dilatol 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 com o fármaco em mulheres grávidas que justifique o seu uso durante a gravidez, a não ser que o benefício esperado para a mãe ultrapasse qualquer risco potencial para o feto.

##### Aleitamento

A informação sobre a utilização de Dilatol SRO em mulheres a amamentar é limitada. Num estudo em ratos foi demonstrado que a isradipina passa em pequenas quantidades para o leite materno. Apesar da experiência em animais não indicar qualquer efeito adverso da isradipina quando administrada durante a lactação, a segurança do fármaco em lactentes não foi estabelecida. Por isso as mães a ser tratadas com Dilatol SRO não devem amamentar.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não existem quaisquer dados sobre o efeito de Dilatol SRO na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Tal como com outros bloqueadores da entrada do cálcio, as seguintes reações adversas podem ocorrer com Dilatol SRO: síncope, tonturas, hipotensão, distúrbios visuais e visão desfocada. Os doentes não devem conduzir veículos ou utilizar máquinas ou desempenhar tarefas que exijam estado de alerta se experimentarem estes sintomas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

A maioria das reações adversas observadas nos ensaios clínicos é ligeira, dependente da dose e relacionada com as propriedades vasodilatadoras de Dilatol SRO: tonturas, cefaleias, rubor, taquicardia, palpitações e edema periférico localizado de origem não

cardíaca (aparentemente mais relacionado com a dilatação arterial do que com a retenção de fluidos). Estes efeitos tendem a diminuir ou a desaparecer com a continuação do tratamento.

A formulação em cápsulas de ação prolongada proporciona uma melhor tolerância ao fármaco. A incidência de tonturas, cefaleias, rubor e edema periférico é mais baixa do que se a formulação fosse em comprimidos.

As reações adversas são classificadas de acordo com a frequência, primeiro as reações mais frequentes, e usa-se a seguinte classificação: muito frequente ( $\geq 1/10$ ); frequente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequente ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); muito rara ( $< 1/10\ 000$ ), incluindo relatos isolados; desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações são agrupadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1

As reações adversas observadas em estudos clínicos (ocorrendo mais frequentemente com a isradipina, comparativamente com o placebo) e compiladas de relatos espontâneos são apresentadas de seguida, de acordo com as classes de sistemas de órgãos.

Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo	
Muito raros:	Trombocitopénia, leucopénia, anemia
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	
Muito raros:	Anorexia, diminuição do apetite
Distúrbios psiquiátricos	
Muito raros:	Depressão, ansiedade, nervosismo
Desconhecidos	Insónia
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito frequentes:	Enxaqueca
Frequentes:	Tonturas
Muito raros:	Hipostesia, parastesia, sonolência
Desconhecidos	Acidente isquémico transitório
Distúrbios oculares	
Muito raros	Afeções oculares, visão desfocada
Distúrbios cardíacos	
Frequentes:	Taquicardia, palpitações
Muito raros:	Arritmia ventricular, enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca, angina pectoris, fibrilhação auricular, bradicardia
Desconhecidos	Síncope
Distúrbios vasculares	
Muito frequentes:	Rubor, edema periférico
Não frequentes:	Hipotensão
Desconhecidos	Acidente vascular cerebral
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos	
Frequentes:	Dispneia
Muito raros:	Tosse
Distúrbios Gastrointestinais	

Frequentes:	Desconforto abdominal
Muito raros:	Vômitos, náuseas, hiperplasia gengival
Desconhecidos	Xerostomia, obstipação, diarreia
Distúrbios do fígado e da vesícula biliar	
Muito raros:	Aumento dos valores nos testes funcionais do fígado, casos isolados de hepatite
Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos	
Frequentes:	Erupção cutânea
Muito raros:	Dermatite alérgica, prurido, hiperhidrose, reacções anafiláticas e angioedema, fotossensibilidade
Distúrbios do tecido musculo-esquelético, tecido conjuntivo e dos ossos	
Muito raros:	Artralgia, dores de costas, espasmos musculares, mialgias
Distúrbios renais e do sistema urinário	
Frequentes:	Poliúria
Distúrbios do aparelho reprodutor e da mama	
Muito raros:	Disfunção erétil, ginecomastia
Distúrbios do estado geral e reacções locais ao tratamento	
Frequentes:	Fadiga, mal-estar
Muito raros	Astenia
Desconhecidos	Letargia, dor no peito
Investigações	
Não frequentes:	Aumento de peso

Têm sido descritos durante o período pós-comercialização de Dilatol SRO os seguintes efeitos indesejáveis, de frequência desconhecida: acidente vascular cerebral (AVC), síncope, acidente isquémico transitório (AIT), letargia, boca seca, obstipação, diarreia, insónia, dor no peito.

#### 4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas: a experiência de sobredosagem com Dilatol SRO é limitada. Os dados disponíveis sugerem que a sobredosagem pode originar hipotensão marcada e prolongada, necessitando suporte cardiovascular (ex. fluidos i.v. ou expansores do volume plasmático), com monitorização da função cardiorrespiratória e do volume sanguíneo circulante.

Tratamento: a utilização de vasoconstritores pode ser benéfica, desde que o seu uso não esteja contraindicado. Poderá também utilizar-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 de Dilatol SRO, é um potente bloqueador dihidropiridínico dos canais de cálcio e com uma atividade seletiva nos canais de cálcio

dependentes de voltagem (tipo – L ou de «longa ação»). A isradipina tem uma afinidade mais elevada para os canais do cálcio do músculo liso arterial do que para os do miocárdio. Por isso dilata os leitos arteriais vasculares, em particular os do coração, cérebro e músculos esqueléticos sem deprimir a função cardíaca. Como resultado da vasodilatação periférica, a tensão arterial baixa.

Experiências em animais e nos humanos indicam que a isradipina exerce uma atividade depressora na automaticidade do nódulo sinoauricular, ação inibitória seletiva no nódulo sinusal, mas não prejudica a condução aurículo-ventricular nem a função contráctil do miocárdio. A taquicardia reflexa é por isso moderada e não ocorre qualquer prolongamento do intervalo P-Q, mesmo depois do pré-tratamento com um b-bloqueante. Demonstrou-se que a isradipina em doses que baixam a pressão sanguínea, também possui uma atividade natriurética moderada mas significativa em animais e no Homem, e exerce um efeito antiaterogénico nos animais.

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 3 a 6 meses de tratamento. Estas alterações não se mantiveram 1 ano após o tratamento, mas a função renal foi preservada em comparação com os doentes com hipertensão não tratada. O tratamento com isradipina produz um efeito natriurético sustentado e um efeito diurético, que contribuem para o seu efeito anti-hipertensor. Os bloqueadores dos canais de cálcio exercem 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 de Dilatol SRO assegura um controlo da pressão arterial durante 24 horas, com a administração de uma cápsula uma vez por dia. Após uma semana de tratamento observa-se uma redução significativa da pressão arterial, mas podem ser necessárias, pelo menos 3 a 4 semanas para que se desenvolva o efeito máximo. Geralmente não se observam alterações da frequência cardíaca com a administração das cápsulas SRO.

Dilatol 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 únicas orais de Dilatol SRO atenuam a resposta broncoespástica dos asmáticos ao exercício.

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

Em estudos com uma duração até 2 anos, não se observou diminuição do efeito anti-hipertensor de Dilatol SRO.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

Após uma absorção de 90 a 95%, a partir do trato gastrointestinal, Dilatol SRO sofre um intenso metabolismo hepático de primeira passagem resultando numa biodisponibilidade de cerca de 16 a 18 %.

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 nas cápsulas de Dilatol SRO é absorvida em 10 horas e a concentração plasmática máxima é atingida aproximadamente 5 a 7 horas após a ingestão. A concentração máxima (C<sub>max</sub>) é 1ng/ml para uma dose única de 5 mg de cápsulas duras de SRO e 1,8ng/ml no estado de equilíbrio.

A ingestão das cápsulas SRO com alimentos conduz a concentrações plasmáticas máximas ligeiramente mais elevadas e a aumentos da biodisponibilidade de Dilatol SRO em cerca de 20 %.

#### Distribuição

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

#### Metabolismo

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

#### Eliminação

A depuração total de Dilatol SRO é de 43 l/hora. A sua eliminação é bifásica, com uma semivida terminal de 8.4 horas. Cerca de 60 a 65 % da dose administrada é excretada na urina e 25 a 30% nas fezes sob a forma de metabolitos. Não se detetou fármaco inalterado na urina.

#### Populações Especiais

##### Insuficiência renal

Os dados disponíveis não mostraram uma correlação clara entre a função renal e a biodisponibilidade, tendo sido observado tanto um aumento como uma diminuição na depuração da creatinina e depuração sistémica da isradipina, em doentes com função renal comprometida.

##### Insuficiência hepática e doentes idosos

Tem sido descrita uma biodisponibilidade mais elevada em doentes idosos e em doentes com função hepática afetada, atingindo aumentos até até 27%.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Dados pré-clínicos baseados em estudos convencionais de toxicidade de dose única e dose múltipla não revelaram riscos para os humanos. Não existe potencial genotóxico, clastrogénico ou carcinogénico. Estudos em animais não mostraram riscos na fertilidade.

Foram observados efeitos embriotóxicos apenas a níveis de dose tóxica para a mãe. A isradipina não demonstrou potencial teratogénico.



## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina, palmitato de cetilo, gelatina, estearato de magnésio, metil-hidroxipropilcelulose, sílica coloidal anidra, óxido de ferro amarelo (E 172), dióxido de titânio.

Tinta de impressão: óxido de ferro preto (E 172), shellac.

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

As cápsulas de Dilatol SRO são embaladas em blisters de PVC/PVDC/alumínio e estes em caixas de cartão.

Cada embalagem contém 10, 30 e 60 cápsulas.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Jaba Recordati, S.A.

Lagoas Park, Edifício 5, Torre C, Piso 3

2740-298 Porto Salvo

## 8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº registo: 4588984 - 10 cápsulas de libertação prolongada, 5 mg, blister PVC/PVDC/Alu

Nº registo: 2223881 - 30 cápsulas de libertação prolongada, 5 mg, blister PVC/PVDC/Alu

Nº registo: 5010863 - 60 cápsulas de libertação prolongada, 5 mg, blister PVC/PVDC/Alu

## 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 maio 1994

Data da última renovação: 20 maio 2004

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Janeiro de 2012