

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Iso-Lacer 5 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5 mg de dinitrato de isosorbida

Excipiente con efecto conocido:

Lactosa monohidrato: 177,60 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos de 9 mm de diámetro y 2,6 mm de altura, de color blanco, redondos, planos, con una ranura en una de las caras y la impresión “5” en la otra cara.

La ranura del comprimido sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Profilaxis y tratamiento de la angina de pecho.

4.2 Posología y forma de administración

Vía oral.

La respuesta individual de cada paciente requiere ajustar la dosis a sus particulares necesidades y a la gravedad del cuadro a tratar. Por ello, en algunos casos puede ser recomendable efectuar una titulación inicial de la dosis hasta alcanzar la dosis normal recomendada.

- Adultos

La dosis normal es de 1 comprimido cada 3-4 horas, ingerido entero, sin masticar, con una cantidad suficiente de líquido.

Por otro lado, la rápida absorción del dinitrato de isosorbida por vía sublingual hace que por dicha vía este medicamento pueda también utilizarse en situaciones de emergencia, como por ejemplo en las crisis agudas de angina. Se aconseja en estos casos masticar y depositar a continuación debajo de la lengua 1 comprimido de Iso-Lacer 5 mg. Esta dosis podrá repetirse en caso de que los síntomas no se controlen adecuadamente o aparezca una nueva crisis de angina.

En cualquier caso, la dosis máxima diaria de dinitrato de isosorbida no debe superar los 240 mg.

- Población de edad avanzada

No hay evidencias que sugieran un ajuste de la dosis en este colectivo de pacientes.

- Población pediátrica

El dinitrato de isosorbida no está recomendado para su empleo en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

- Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática

No es necesario ajustar la dosis en caso de fallo renal o cirrosis hepática (ver sección 5.2.).

El tratamiento con dinitrato de isosorbida debe instaurarse de forma gradual, sobre todo en pacientes que reciben diuréticos u otros antihipertensivos, o en sujetos con una presión arterial sistólica inferior a 90 mmHg (ver sección 4.5.).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a los nitratos orgánicos en general.
- Hipotensión grave ($PAS \leq 90$ mmHg).
- Colapso cardiocirculatorio, shock.
- Infarto agudo de miocardio con baja presión de llenado ventricular.
- Anemia grave.
- Shock cardiogénico hasta que la presión telediastólica esté mantenida con las medidas apropiadas.
- Hipovolemia grave.
- Traumatismo craneal o hemorragia cerebral.
- Está contraindicado el uso concomitante con los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), como el sildenafil (Viagra®), ya que los inhibidores de la PDE5 pueden potenciar el efecto vasodilatador de Iso-Lacer provocando una hipotensión grave (Ver secciones 4.4.y 4.5.).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El dinitrato de isosorbida debe administrarse con especial precaución y bajo estricta supervisión médica en el caso de pacientes con:

- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva.
- Pericarditis constrictiva.
- Taponamiento cardiaco.
- Estenosis mitral o aórtica.
- Alteraciones ortostáticas de la regulación circulatoria.
- Elevada presión intracraneal.

Si aparece hipotensión, sobre todo ortostática, mareos o sensación de debilidad, deben reducirse las dosis.

Es conveniente que la administración de este medicamento se realice con el paciente sentado, especialmente al principio del tratamiento, sobre todo cuando se emplean dosis elevadas o en caso de pacientes de edad avanzada.

Para evitar una posible reacción de retirada de nitratos, la supresión del tratamiento no debe hacerse bruscamente, sino que debe disminuirse progresivamente la dosis y alargarse los intervalos de administración.

Se ha observado a dosis constantes y/o elevadas de dinitrato de isosorbida, la aparición de tolerancia o tolerancia cruzada con otros nitratos. La aparición de tolerancia puede evitarse manteniendo la dosis lo más baja posible y con terapia intermitente, permitiendo un intervalo adecuado libre de nitratos para recuperar la sensibilidad.

El tratamiento con Iso-Lacer no debe ser interrumpido al tomar inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil, tadalafilo, vardenafilo), debido a que podría verse incrementado el riesgo de sufrir un ataque de angina (ver secciones 4.3. y 4.5.). Los pacientes sometidos a tratamiento de mantenimiento con Iso-Lacer deben ser informados de que no deben utilizar inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil, tadalafilo, vardenafilo).

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa como el sildenafil han demostrado potenciar los efectos hipotensores cuando se administran con fármacos dadores de óxido nítrico (como el nitrito de amilo) o con nitratos, de acuerdo con sus conocidos efectos sobre la vía óxido nítrico/guanosina-monofosfato cíclico (GMPc). Los pacientes en tratamiento con este preparado no deben recibir simultáneamente inhibidores de la 5-fosfodiesterasa como el sildenafil (ver sección 4.3.).
- El efecto vasodilatador del dinitrato de isosorbida puede intensificarse por la administración concomitante de otros fármacos o sustancias que posean un mecanismo de acción antihipertensivo o presenten hipotensión como parte de su perfil de reacciones adversas (por ejemplo: otros fármacos vasodilatadores, antihipertensivos, betabloqueantes, antagonistas del calcio, diuréticos, inhibidores de la ECA, fármacos neurolépticos, antidepresivos tricíclicos). Con el alcohol, además de la hipotensión, puede acentuarse la disminución de la capacidad de reacción.
- El dinitrato de isosorbida puede aumentar el efecto hipertensor de la dihidroergotamina (p.e. incrementando la presión arterial sistólica en bipedestación), debido al aumento de la biodisponibilidad oral de ésta.
- Los nitratos pueden dar falsos negativos en la determinación del colesterol sérico por el método de Zlatkis-Zak.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios llevados a cabo en animales no mostraron evidencias de efectos dañinos directos o indirectos del dinitrato de isosorbida sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto y desarrollo postnatal (ver sección 5.3.). No se dispone, sin embargo, de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Puesto que la experiencia en animales no siempre puede predecir la respuesta en humanos, por razones de seguridad, Iso-Lacer sólo se utilizará durante el embarazo si es absolutamente necesario, especialmente en los tres primeros meses, y siempre bajo estricta supervisión médica.

Lactancia

Hay información limitada sobre la secreción de la sustancia activa en la leche humana o animal. No se puede excluir el riesgo para los lactantes.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Iso-Lacer puede producir mareos y disminución de los reflejos, especialmente al inicio del tratamiento. Por lo tanto, se recomienda precaución en caso de conducir o manejar máquinas peligrosas.

Este efecto puede acentuarse con la ingestión concomitante de alcohol (ver sección 4.5.).

4.8 Reacciones adversas

La mayoría de las reacciones adversas del dinitrato de isosorbida son consecuencia de sus efectos farmacodinámicos y dependiente de la dosis.

Las reacciones adversas se han clasificado en función de la frecuencia según la siguiente convención:

• <i>Muy frecuentes</i>	$\geq 1/10$
• <i>Frecuentes</i>	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
• <i>Poco frecuentes</i>	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
• <i>Raras</i>	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
• <i>Muy raras</i>	$< 1/10.000$
• <i>Frecuencia no conocida</i>	no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

- Trastornos cardiacos

- *Poco frecuentes*: aumento de los síntomas de angina de pecho
 - *Raras*: taquicardia.
- Trastornos del sistema nervioso
 - *Frecuentes*: cefalea, ligera sensación de inestabilidad al levantarse, vértigo, somnolencia
 - *Raras*: mareos.
- Trastornos gastrointestinales
 - *Muy frecuentes*: náuseas, vómitos
 - *Muy raras*: acidez gástrica.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
 - *Poco frecuentes*: reacciones alérgicas cutáneas (rash, prurito, eritema), dermatitis de contacto
 - *Frecuencia no conocida*: dermatitis exfoliativa
- Trastornos vasculares
 - *Poco frecuentes*: colapso circulatorio (a veces acompañado de bradiarritmia y síncope)
 - *Raras*: hipotensión postural, rubor.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
 - *Frecuentes*: astenia.

Como otros nitratos, con frecuencia Iso-Lacer provoca dolores de cabeza dosis-dependientes debido a la vasodilatación cerebral. Éstos desaparecen después de unos días a pesar del tratamiento de mantenimiento. Si el dolor de cabeza persiste durante el tratamiento de mantenimiento, se debe tratar con analgésicos suaves. Los dolores de cabeza sin respuesta son una indicación para reducir la dosis o interrumpir el tratamiento.

Se han comunicado casos de hipotensión grave con el empleo de nitratos, con náuseas, vómitos, inquietud, palidez y sudoración excesiva.

Durante el tratamiento con estos medicamentos puede aparecer hipoxemia temporal como consecuencia de la relativa redistribución del flujo sanguíneo en las áreas alveolares hipoventiladas. Especialmente en los pacientes con enfermedad coronaria, este hecho puede conducir a una hipoxia miocárdica.

4.9 Sobredosis

Los síntomas de sobredosis incluyen: descenso de la presión arterial ≤ 90 mmHg, palidez, sudoración, pulso débil, taquicardia, vértigo postural, cefalea, astenia, mareo, náuseas y vómitos.

Dosis elevadas de dinitrato de isosorbida pueden causar metahemoglobinemia y cianosis con la aparición subsiguiente de taquipnea, ansiedad, pérdida de conciencia y parada cardíaca, a causa de la formación de iones nitrito.

Con dosis muy elevadas puede aumentar la presión intracraneal, con la consiguiente aparición de síntomas cerebrales.

Tratamiento

• *Medidas generales*

- Retirar el tratamiento.
- En caso de hipotensión relacionada con los nitratos:
 - colocar al paciente en posición horizontal con las piernas elevadas,
 - administración de oxígeno,
 - sustitutos del plasma,
 - si aparece shock debe ingresarse al paciente en una unidad de cuidados intensivos.

• *Medidas especiales*

- Incremento de la presión arterial si se ha producido un marcado descenso.
- Tratamiento de la metahemoglobinemia:
 - administración de vitamina C, azul de metileno o azul de toluidina,
 - oxígeno (si es necesario),
 - ventilación asistida,
 - hemodiálisis (si es necesario).
- Medidas de reanimación
 - En caso de signos de parada cardiorespiratoria, iniciar inmediatamente medidas de reanimación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vasodilatadores usados en enfermedades cardiacas. Nitratos orgánicos
Código ATC: C01D A08

Mecanismo de acción

El dinitrato de isosorbida produce una relajación directa de la fibra muscular lisa vascular, que es independiente de la presencia o ausencia de endotelio. A este nivel, facilita la formación de óxido nítrico (NO) que estimula directamente la actividad del enzima guanilato ciclasa soluble e incrementa la concentración intracelular de GMPc. Una quinasa dependiente de GMPc es así estimulada con la consiguiente alteración de la fosforilación de diversas proteínas del músculo liso. Eventualmente, esto lleva a la desfosforilación de la cadena liviana de miosina y al descenso de la contractilidad.

• Efectos vasodilatadores

A dosis terapéuticas, el dinitrato de isosorbida produce una vasodilatación fundamentalmente venosa, disminuyendo el retorno venoso, la presión de la aurícula derecha, la presión capilar pulmonar y la presión y el volumen telediastólico (precarga).

A dosis elevadas produce vasodilatación arterial, disminuyendo las resistencias vasculares periféricas (postcarga), la presión arterial y el trabajo del corazón.

Los efectos sobre la precarga y la postcarga conducen en definitiva a un descenso de la demanda miocárdica de oxígeno, por lo que se regulariza el balance demanda / consumo que cuando está alterado origina la crisis de angina, manifestación del estado isquémico.

A nivel coronario, el dinitrato de isosorbida produce una acción vasodilatadora directa de los vasos coronarios. Dicha vasodilatación actúa sobre los flujos epicárdicos y subendocárdicos con incremento del caudal circulatorio y un mayor aporte de oxígeno al miocardio.

Los nitratos orgánicos mejoran también la hemodinámica en reposo y ejercicio en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva. Debido al descenso de la demanda miocárdica de oxígeno y al aumento del aporte, los nitratos en general, y el dinitrato de isosorbida en particular, pueden ser útiles en determinados pacientes con infarto de miocardio.

El efecto clínico de los nitratos puede ser atenuado durante la administración repetida debido a niveles plasmáticos altos y/o uniformes. Ello puede evitarse manteniendo niveles plasmáticos bajos durante un cierto periodo de intervalo de dosis.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El dinitrato de isosorbida se absorbe con rapidez después de su administración oral, con un pico plasmático máximo entre 30-120 min en función de la dosis y del tipo de formulación administrada. La absorción es incluso más rápida cuando se utiliza la vía sublingual. A igualdad de dosis, los preparados retardados presentan un nivel máximo menor y más retrasado.

Tras la absorción, el dinitrato de isosorbida sufre un importante metabolismo presistémico, cuya determinación demuestra una elevada variabilidad interindividual.

Distribución

El volumen aparente de distribución es elevado, situándose entre 100-600 l. Estos valores tan elevados, superiores a los volúmenes corporales, señalan que el fármaco se encuentra ampliamente distribuido en los tejidos, acumulándose especialmente en el corazón, paredes vasculares, pulmón, riñón e hígado y, de forma particular, en tejidos grasos.

Aproximadamente el 30% del dinitrato de isosorbida circulante se encuentra unido a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo o Biotransformación

Mediante un sistema enzimático glutatión-dependiente, la desnitración parcial da lugar al 2-mononitrato de isosorbida y al 5-mononitrato de isosorbida, ambos activos y que contribuyen a la actividad del dinitrato. Posteriormente al metabolismo presistémico, la ruta metabólica del dinitrato de isosorbida prosigue con la formación de glucurónidos, seguido de transformación a isosorbida y sorbitol.

Eliminación

La vida media de eliminación presenta valores cercanos a los 60 minutos. El dinitrato de isosorbida está sujeto a un extenso metabolismo hepático. Únicamente pequeñas trazas de la sustancia inalterada se encuentra en orina (< 1%). La principal vía de eliminación de los metabolitos es la renal, con un 80% de la dosis recuperada en 24 horas. No es necesario ajustar la dosis en caso de fallo renal o cirrosis hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

- Toxicidad aguda

Los estudios de toxicidad aguda llevados a cabo en distintas especies animales y por diferentes vías de administración mostraron una baja toxicidad aguda (DL₅₀ por vía i.v. en ratones 33,4 mg/kg y en perros superior a 32 mg/kg).

- Toxicidad crónica

Ensayos de toxicidad crónica en ratones y perros pusieron de manifiesto efectos tóxicos, como síntomas a nivel del SNC y aumento del peso del hígado, cuando el dinitrato de isosorbida se administró a dosis tan altas como de 480 y 90 mg/kg/día, respectivamente.

- Estudios de reproducción

No hay evidencias derivadas de los estudios en animales que sugieran efectos embriotóxicos o teratogénicos del dinitrato de isosorbida.

- Mutagénesis

No se encontraron efectos mutagénicos en los distintos estudios efectuados “in vitro” e “in vivo” (test de Ames, células de médula ósea de hámster chino).

- Carcinogénesis

Un estudio a largo plazo llevado a cabo en ratas durante 124 semanas (machos) y 137 semanas (hembras), no ha proporcionado ninguna evidencia de carcinogénesis.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato.
Talco.
Almidón de maíz.
Estearato de magnesio.
Gelatina.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No se requieren condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Estuches de cartón conteniendo comprimidos dispuestos en placas blíster de aluminio/PVC. Envase con 50 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LACER, S.A.
C/. Sardenya, 350
08025 Barcelona (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Reg.: 49.679

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 7 de Diciembre de 1971
Fecha de la última renovación: 21 de Junio de 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2012