



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

ISOSORBIDA MONONITRATO

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Vasodilatadores usados en enfermedades cardíacas. Nitratos orgánicos.

Código ATC: C01DA14.

3.1. Farmacodinamia

El isosorbida mononitrato es un nitrato orgánico, metabolito activo del dinitrato de isosorbida, con actividad vasodilatadora y antianginosa. Aunque no se conoce con exactitud su modo de acción, se cree que involucra su conversión en óxido nítrico en el músculo liso vascular y el consecuente aumento de los niveles intracelulares de guanosín monofosfato cíclico (GMPc), lo cual provoca la relajación de la fibra muscular y, como resultado, la dilatación de las arterias y venas periféricas. La dilatación de las venas aumenta la capacitancia vascular periférica y disminuye el retorno venoso, reduciendo con ello la presión diastólica final del ventrículo izquierdo y la presión capilar pulmonar (pre-carga). La relajación arteriolar disminuye la resistencia vascular sistémica, la presión arterial sistólica y la presión arterial media (post-carga). También ocurre vasodilatación coronaria.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Tras su administración oral en formulaciones de liberación convencional el isosorbida mononitrato se absorbe casi completamente (100%) en el tracto gastrointestinal y genera concentraciones séricas pico en 30 - 60 minutos.

Con formulaciones de liberación prolongada la biodisponibilidad es de un 77 - 80% y los niveles máximos se observan a la 3 - 4,5 horas. Los alimentos enlentecen la absorción, pero no afectan su magnitud.

Distribución

Se une a proteínas plasmáticas en menos de un 5% y exhibe un volumen de distribución aproximado de 0.6 L/kg. Se desconoce si difunde a la leche materna o si atraviesa la placenta en humanos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Biotransformación/ eliminación

Se metaboliza en el hígado dando lugar a productos inactivos que se excretan (junto a 2% de fármaco sin cambio) en un 96% por la orina y 1% por las heces.

Su vida media de eliminación promedio de 4.5 horas. El aclaramiento sistémico es de unos 125 mL/min.

Insuficiencia renal/hepática

En pacientes de edad avanzada y en pacientes con disfunción renal o cirrosis hepática no se alteran los parámetros cinéticos.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios a largo plazo en ratas y ratones para evaluar el potencial carcinogénico del mononitrato de isosorbida resultaron negativos, al igual que las pruebas de mutagenicidad realizadas.

Los estudios de reproducción en ratas y conejos expuestos a dosis diarias de mononitrato de isosorbida equivalentes a 62 veces la dosis máxima usada en humanos, no mostraron evidencias de teratogenicidad o fetotoxicidad, ni alteraciones de la fertilidad. Sin embargo, al duplicar la dosis se observó en las ratas: gestación y parto prolongado, mortalidad perinatal aumentada, tamaño reducido de la camada, bajo peso de las crías nacidas vivas y supervivencia postnatal disminuida.

4. INDICACIONES

Prevención y tratamiento de mantenimiento de la angina de pecho.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Formulaciones de liberación convencional (20 y 40 mg)

20 mg cada 8 o 12 horas al día. Puede incrementarse, en caso necesario, a 40 mg cada 8 o 12 horas al día.

Formulaciones de liberación prolongada (40 y 50 mg)

40 o 50 mg 1 vez al día. Puede incrementarse, en caso necesario, hasta 160 o 200 mg (según la presentación) 1 vez al día.

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal/ hepática

No es necesario el ajuste de la dosis.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario el ajuste de la dosis.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de isosorbida en pacientes pediátricos.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con abundante líquido, con o sin las comidas.

Las formulaciones de liberación prolongada deben tragarse enteras, sin masticar, triturar o fraccionar.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: somnolencia.

Frecuencia no conocida: Labilidad emocional, nerviosismo, ansiedad, inquietud, insomnio, pesadillas, trastornos de concentración, somnolencia, aturdimiento, depresión.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Frecuentes: Mareos.

Frecuencia no conocida: Vértigo, parestesias.

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: Visión borrosa.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Taquicardia.

Poco frecuentes: Agravamiento de angina de pecho, bradicardia.

Frecuencia no conocida: Infarto agudo de miocardio, palpitaciones, arritmias.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipotensión, hipotensión ortostática.

Poco frecuentes: Síncope, colapso, disminución grave de la presión sanguínea.

Frecuencia no conocida: Edema de tobillo, hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Infección del tracto respiratorio superior, tos, disnea, congestión nasal, bronquitis, broncoespasmo, neumonía, sinusitis.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Náuseas, vómito.

Frecuencia no conocida: Dolor abdominal, boca seca, dispepsia, diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Reacciones alérgicas cutáneas, rubor.

Muy raras: Dermatitis exfoliante.

Frecuencia no conocida: Erupción, prurito, palidez, sudoración.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida: Artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, debilidad muscular.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Sensación de debilidad.

Frecuencia no conocida: Astenia, fatiga.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

En pacientes tratados con isosorbida mononitrato la co-administración de fenotiazinas, antihipertensivos u otros agentes con actividad vasodilatadora puede dar lugar (por efecto aditivo) a hipotensión ortostática. Podría ocurrir también si se consumen bebidas alcohólicas durante el tratamiento.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Los inhibidores de fosfodiesterasa-5 (como sildenafilo, vardenafilo y tadalafilo) pueden potenciar el efecto vasodilatador del mononitrato de isosorbida y conducir a hipotensión severa. Algunos casos podrían ameritar hospitalización.

Se ha sugerido que el mononitrato de isosorbida podría incrementar las concentraciones séricas de la dihidroergotamina y el consecuente riesgo de hipertensión.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Los nitratos en general pueden provocar resultados falsos-negativos en las determinaciones de colesterol sérico por el método de Zlatkis-Zak.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Debido al riesgo de hipotensión vinculado al tratamiento con mononitrato de isosorbida, inclusive con dosis bajas, se recomienda usar con precaución en pacientes con propensión a la hipotensión o condiciones que pudiesen conducir a su desarrollo. Asociados a la hipotensión se han descrito casos paradójicos de bradicardia y exacerbación de la angina de pecho.

Durante tratamientos prolongados se ha reportado el desarrollo de tolerancia al efecto vascular y antianginoso del mononitrato de isosorbida. Para minimizar el riesgo en tal sentido, se recomienda un régimen posológico asimétrico que incluya dosis diarias del producto a intervalos regulares y un período largo sin dosificación. Al efecto, se ha propuesto un esquema de 2 dosis diarias separadas por 7 horas, seguidas por un lapso de 17 horas entre la segunda dosis del día y la primera dosis del día siguiente. Otro esquema propone 3 dosis diarias a intervalos de 6 horas y un lapso de 12 horas entre la tercera dosis del día y la primera dosis del día siguiente.

Una dosis superior o una modificación del intervalo entre dosis puede causar reducción o pérdida del efecto terapéutico.

Debido a la posibilidad de un "efecto rebote" caracterizado por la reaparición de los síntomas que motivaron el uso del producto, al finalizar un tratamiento prolongado se recomienda reducir lenta y gradualmente la dosificación del mononitrato de isosorbida hasta su retiro definitivo.

Los pacientes deben ser informados de la importancia de no modificar (aumentar o disminuir) la dosis prescrita o el horario de administración, ni interrumpir el tratamiento sin notificarlo al médico.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

En casos de infarto de miocardio reciente o fallo cardiaco agudo, mononitrato de isosorbida debe utilizarse con precaución bajo estricta vigilancia médica y/o monitorización hemodinámica (en casos graves está contraindicado).

Se debe aconsejar a los pacientes evitar el consumo de bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

Deberá tenerse precaución en pacientes con esclerosis cerebral grave, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y aórtica o estenosis de la válvula mitral.

Se debe tener especial cuidado antes de la administración aguda de 5- mononitrato de isosorbida en pacientes con cirrosis hepática.

8.2. Embarazo

Aunque en los ensayos experimentales con isosorbida mononitrato no hubo evidencias de teratogenicidad, no existen estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas. Por ello, su uso durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad en las que el balance beneficio/riesgo, a criterio médico, sea favorable.

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si isosorbida mononitrato se excreta en la leche materna, ni se dispone de información sobre la seguridad de su uso durante la lactancia, su empleo en ese período dependerá de la valoración del balance riesgo/beneficio. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de isosorbida mononitrato sobre la fertilidad en humanos. Los estudios en animales revelan que no hay evidencia de efectos de mononitrato de isosorbida sobre la fertilidad masculina o femenina.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Isosorbida mononitrato puede ejercer un efecto negativo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, por la aparición de síncope y mareos como efecto adverso. Este efecto puede incrementarse con la ingesta de alcohol. Los pacientes no deben conducir vehículos ni utilizar máquinas o realizar tareas que requieran estar alerta si experimentan estos síntomas.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula o a otros nitratos.
Hipotensión severa (presión arterial sistólica < 90 mm de Hg).





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Uso concomitante de inhibidores de fosfodiesterasa-5 (sildenafil, vardenafil o tadalafilo).

Fallo circulatorio agudo asociado con hipotensión marcada (shock y estados de colapso).

Aumento de la presión intracraneal (por ej. trauma en la cabeza y hemorragia cerebral), Anemia grave.

Hipovolemia.

Pericarditis constrictiva.

Insuficiencia de miocardio debido a obstrucción (por ejemplo, en la presencia de estenosis de la válvula mitral o presencia de estenosis de la válvula mitral o aórtica

Infarto reciente o agudo de miocardio con baja presión diastólica de llenado del ventrículo izquierdo.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La sobredosis de isosorbida mononitrato puede causar náuseas, vómito, aumento de la presión intracraneal, cefalea, confusión, fiebre, mareos, trastornos visuales, debilidad, sudoración, hipotensión severa, palpitaciones, bradicardia, síncope, coma, convulsiones y muerte. Con base en lo reportado con otros nitratos, cabe esperar la aparición de metahemoglobinemia con manifestaciones de cianosis, disnea e insuficiencia respiratoria.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión masiva reciente (menos de 60 minutos) se recomiendan medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico según la condición del paciente- más carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte.

En caso de hipotensión colocar al paciente en posición Trendelenburg y, de ser necesario, administrar fluidos IV. No usar agentes vasopresores. Si ocurre metahemoglobinemia administrar azul de metileno 1 - 2 mg/kg por vía IV.

La hemodiálisis es efectiva para remover el fármaco circulante.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el médico lo indique.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Con el uso de este producto no ingiera bebidas alcohólicas.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

Aumento de la presión intracraneal.

Anemia grave.

Hipovolemia.

Pericarditis constrictiva.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Noviembre de 2022



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

