

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Molsidain 4 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido contiene 4 mg de molsidomina.

Excipiente(s) con efecto conocido

Lactosa: 260 mg.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimidos blancos, alargados, biconvexos y ranurados. La ranura sirve para dividir el comprimido en 2 partes iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Angor grave, resistente a la posología habitual..

4.2. Posología y forma de administración

La administración es por vía oral.

La dosis adecuada puede ser diferente para cada paciente, dependiendo de la edad y de la respuesta del paciente al tratamiento.

Uso en adultos:

La dosis aconsejable en el tratamiento del angor grave es de un comprimido tres veces al día. En ciertos casos de angor inestable resistente puede ser necesaria la toma de un cuarto comprimido.

La posología eficaz deberá alcanzarse gradualmente para evitar el riesgo de cefaleas en algunos pacientes. La dosificación diaria debe determinarse en función de la eficacia observada y del ritmo de actividad del paciente.

Uso en pacientes con insuficiencia renal o enfermedades hepáticas:

Aunque en principio no se requiere un ajuste de la dosis, se puede requerir una disminución de la dosis o la extensión del intervalo de dosificación.

Los comprimidos deben ingerirse, a ser posible, después de las comidas.

La duración del tratamiento depende del tipo, gravedad y curso de la enfermedad. No se ha observado desarrollo de tolerancia.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- Pacientes con insuficiencia circulatoria aguda (p. ej.: shock, fase aguda del infarto de miocardio con presión de llenado ventricular baja, insuficiencia ventricular izquierda asociada con presión baja de llenado ventricular),
- Pacientes con hipotensión grave,
- Mujeres en periodo de lactancia.

El uso concomitante de la molsidomina con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), por ejemplo sildenafil, tadalafil, vardenafil HCl, está contraindicado debido al riesgo de potenciación de los efectos hipotensivos, pudiendo provocar un síncope o un infarto de miocardio.

Está contraindicado el uso concomitante de liberadores de óxido nítrico con cualquier estimulador de la guanilato ciclasa soluble, debido a un aumento en el riesgo de hipotensión (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los pacientes con elevado riesgo de sufrir una reacción hipotensiva deben ser monitorizados cuidadosamente y pueden requerir un ajuste individual de la dosis (ver sección 4.8).

En la fase aguda del infarto de miocardio, debe realizarse un estricto control médico y vigilancia continua de los parámetros hemodinámicos; la molsidomina únicamente debe ser utilizada una vez que la circulación haya sido estabilizada.

Los pacientes con insuficiencia renal o enfermedades hepáticas pueden requerir un ajuste de dosis (ver sección 4.2).

Se recomienda precaución con el uso de molsidomina durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre (ver sección 4.6).

Advertencia sobre excipientes

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Asociaciones con molsidomina contraindicadas o no recomendadas

Existe un elevado riesgo de caída de la presión sanguínea si la molsidomina y los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), por ej. sildenafil, tadalafil, vardenafil HCl, se administran de modo concomitante. Por lo tanto, está contraindicado el uso de molsidomina y los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) (ver sección 4.3)

Está contraindicado el uso concomitante de molsidomina y agonistas de la guanilato ciclasa soluble (GCs), que es el receptor del óxido nítrico, debido a que la combinación puede llevar a un aumento del riesgo de hipotensión (ver sección 4.3).

Asociaciones con molsidomina que deben usarse con precaución

La molsidomina debe usarse con precaución junto a otros medicamentos que disminuyen la presión arterial (medicamentos antihipertensivos, medicamentos hipotensores, por ejemplo, antidepressivos tricíclicos, neurolépticos...) así como el alcohol, ya que pueden agravar los efectos hipotensores.

Alcaloides del ergot: es posible una interacción entre los liberadores de óxido nítrico y los alcaloides del ergot que podría resultar en un efecto antagónico entre los productos. Debe evitarse el uso concomitante de los liberadores de óxido nítrico y los alcaloides del ergot.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Durante los primeros tres meses de embarazo, molsidomina, por razones de seguridad, debe ser únicamente administrada cuando existan razones médicas justificadas.

Molsidomina pasa a la leche materna, motivo por el cual, la lactancia debe ser evitada para impedir que el lactante ingiera molsidomina con la leche.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunas reacciones adversas, tales como la somnolencia, pueden afectar la capacidad de concentración y reacción del paciente, y por tanto, constituir un riesgo en situaciones en las cuales estas capacidades son de especial importancia (p.ej.: utilización de un vehículo o maquinaria).

4.8. Reacciones adversas

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

Las reacciones adversas se presentan agrupadas según su frecuencia en muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) y según la clasificación de órganos y sistemas en:

Trastornos generales:

Frecuentes: Al comienzo del tratamiento, aparición de dolores de cabeza que normalmente subsisten mientras el tratamiento continúa. El ajuste individual de la dosis puede reducir e incluso eliminar este efecto.

Trastornos vasculares:

Habitualmente molsidomina disminuye la presión arterial en estado de reposo, especialmente el valor sistólico, por lo que los valores de tensión inicialmente elevados se normalizan o se convierten en hipotónicos.

Raros: Hipotensión sintomática grave (ej.: colapso circulatorio y shock).

Trastornos gastrointestinales:

Raros: Náuseas.

Trastornos del sistema inmunológico:

Raros: Reacciones de hipersensibilidad como reacciones cutáneas y broncoespasmo.

Experiencia postcomercialización

Durante el uso de Molsidain tras la autorización, se han identificado las siguientes reacciones adversas. Las reacciones adversas se derivan de notificaciones espontáneas y por tanto, la frecuencia es “no conocida” (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Trastornos del sistema inmunológico:

Shock anafiláctico

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Trombocitopenia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

El principal síntoma de la sobredosis es la hipotensión y la bradicardia. En caso de hipotensión importante, colocar al paciente en posición adecuada y, si fuera necesario, utilizar una perfusión intravenosa de solución salina isotónica o cualquier otro medio de expansión volémica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros vasodilatadores usados en enfermedades cardiacas; código ATC: C01DX.

Molsidomina actúa liberando directamente óxido nítrico (NO) de su metabolito hepático activo SIN-1, y de ésta manera mimetiza la acción del factor fisiológico relajante derivado del endotelio (EDRF) que relaja la musculatura lisa vascular e inhibe la función plaquetar.

Como dador farmacológico de NO, molsidomina contrarresta la deficiencia patológica de NO en los vasos coronarios escleróticos, dilata los vasos coronarios del epicardio e incrementa el suministro de oxígeno al miocardio. Además, como resultado de la dilatación de los vasos de capacitancia venosa mediada por NO, molsidomina reduce notablemente la precarga, reduciendo así el trabajo cardiaco y el requerimiento miocárdico de oxígeno. En la insuficiencia cardiaca, ésta disminución de la presión-y volumen- de carga reduce la dilatación ventricular y mejora la función del miocardio.

SIN-1 causa la liberación directa de NO en las plaquetas y conduce a la inhibición reversible de las funciones basales de las plaquetas (adhesión, secreción y agregación). Como resultado de la liberación espontánea y no enzimática de NO a partir de SIN-1, no desarrolla una tolerancia farmacológica a la molsidomina.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Molsidomina es un profármaco liberador de óxido nítrico (NO). Su farmacocinética se caracteriza por una rápida absorción e hidrólisis, dando lugar rápidamente a concentraciones sistémicas máximas del compuesto sin metabolizar y de su metabolito activo, SIN-1. El tiempo necesario para alcanzar el pico de la

concentración plasmática (t_{max}) es de 1 a 2 horas. La biodisponibilidad del compuesto sin metabolizar tras la administración oral en forma de comprimidos es de 44 a 59%, pero la metabolización ulterior que da lugar a la liberación de NO y la formación de metabolitos polares es rápida; la semivida ($t_{1/2}$) de SIN-1 es de 1 a 2 horas.

La excreción urinaria supone más del 90% de la fracción metabolizada de la dosis administrada de molsidomina. Esto indica que virtualmente toda la dosis es absorbida. La unión a proteínas del compuesto sin metabolizar es muy baja (3 a 11%) y su volumen de distribución (Vd) es proporcional al peso corporal.

Estudios de dosis única (1, 2 y 4 mg) han revelado una farmacocinética lineal, mientras que estudios realizados con dosis múltiples en individuos sanos (2 mg 3 veces al día durante 7 días) y en pacientes con cardiopatía isquémica (CI) (4 mg 4 veces al día durante 4 semanas) no mostraron acumulación del medicamento.

Un estudio en individuos jóvenes y pacientes de edad avanzada indicó que el efecto de primer paso y la $t_{1/2}$ se prolongan con la edad, dando lugar a un incremento del área bajo la curva (AUC) de molsidomina y SIN-1. Cambios similares han sido observados en pacientes con enfermedad hepática e insuficiencia cardiaca congestiva, pero mucho menos marcados que en pacientes con CI. El aclaramiento también se altera en pacientes con enfermedad hepática, pero la farmacocinética de molsidomina no se altera sustancialmente en la insuficiencia renal. En general, debido al amplio rango terapéutico, la experiencia clínica indica que no se requieren ajustes de la dosis.

Se observa una relación lineal dosis-efecto con histéresis en sentido contrario a las agujas del reloj, es decir, el efecto asociado al declive de las concentraciones plasmáticas es mayor que el asociado a su incremento. Esto podría ser debido, al menos en parte, al retraso metabólico en la formación de NO a partir de SIN-1. Como consecuencia, la duración de la acción de molsidomina es más larga que la esperada basándose en su vida media de eliminación.

La farmacocinética de la molsidomina apoya las dosis recomendadas para su utilización en la angina de pecho.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda:

Independientemente a la vía de administración, la DL50 es de 700-930 mg/kg de peso en ratones, 760-1400 mg/kg de peso en ratas, y 400 mg/kg de peso en conejos.

En relación con la dosis terapéutica (dosis media: aproximadamente 0,1 mg/kg de peso, correspondientes a 3 veces 2 mg al día), la toxicidad aguda de la molsidomina es muy baja.

Toxicidad crónica:

La administración prolongada de 40 mg/kg diarios a ratas durante 6 meses, de 10 mg/kg diarios a perros durante 12 meses y de 16 mg/kg diarios en monos durante un periodo de 12 meses no produjo daños orgánicos específicos. Se detectó un depósito de sangre en el brazo como evidencia de la influencia de molsidomina en el incremento de la capacidad del sistema venoso.

Carcinogenicidad:

En los estudios de carcinogénesis en ratones y ratas la incidencia de tumores tras la administración de MOLSIDAIN no fue mayor a la de los controles no tratados. Solamente en ratas la molsidomina produjo tumores en la región etmoturbinal nasal, tras la administración durante aproximadamente toda la vida del

animal de dosis altas (16 a 22 mg/kg al día en las comidas). La prolongada experiencia en el uso clínico de MOLSIDAIN ha mostrado que estos hallazgos son probablemente específicos de la especie para las ratas y no representan un riesgo oncogénico para los pacientes.

Teratogenicidad:

Los estudios de teratogenicidad en ratas, ratones y conejos no han evidenciado ningún efecto teratogénico asociado a molsidomina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa, crospovidona, macrogol 6000 y estearato de magnesio.

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25° C.

Mantener en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase conteniendo 30 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

58534

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

31 julio 1990

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2016