FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mononitrato de isosorbida Normon 20 mg comprimidos EFG
Mononitrato de isosorbida Normon 40 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Mononitrato de isosorbida Normon 20 mg: cada comprimido contiene 20 mg de Mononitrato de isosorbida.

Mononitrato de isosorbida Normon 40 mg: cada comprimido contiene 40 mg de Mononitrato de isosorbida.

Excipientes con efecto conocido:
Mononitrato de isosorbida Normon 20 mg: cada comprimido contiene 5 mg de lactosa.

Mononitrato de isosorbida Normon 40 mg: cada comprimido contiene 10 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Mononitrato de isosorbida Normon 20 mg:comprimidos, de color blanco o ligeramente crema, planos, redondos, ranurados y serigrafiados.

Mononitrato de isosorbida Normon 40 mg: comprimidos de color blanco o ligeramente crema, redondos y biconvexos, ranurados y serigrafiados.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Profilaxis y tratamiento de mantenimiento de la angina de pecho.

4.2. Posología y forma de administración

La dosis habitual es de un comprimido de mononitrato de isosorbida 20 mg dos vecesal día, que puede incrementarse a un comprimido tres veces al día según los requerimientos individuales.

En caso de que el paciente no responda satisfactoriamente, se utilizará un régimen posológico de un comprimido de 40 mg dos o tres veces al día.

Para prevenir o minimizar el dolor de cabeza debido al efecto de los nitratos se recomienda reducir la dosis a medio comprimido de mononitrato de isosorbida 20 mg dos veces al día durante los dos primeros días de tratamiento, e incrementarse posteriormente a un comprimido de mononitrato de isosorbida 20 mg dos veces al día los dos días siguientes; después, el tratamiento se puede mantener, o si es necesario, aumentarse a un comprimido de mononitrato de isosorbida 20 mg tres veces al día.

En cualquier caso, cuando ya esté establecido un tratamiento profiláctico con derivados nitrados, puede ser transferido directamente a dosis terapéuticas de mononitrato de isosorbida, teniendo en cuenta las necesidades de nitratos del paciente.

Los comprimidos son ranurados y pueden ser partidos fácilmente en dos mitades, para permitir el ajuste de la dosis.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los comprimidos deben tomarse después de las comidas, sin masticar y con abundante líquido.

Si es necesario, en caso de que las crisis se produzcan principalmente por la noche, puede tomarse un comprimido de mononitrato de isosorbida 40 mg poco antes de acostarse.

El tratamiento debe ser instaurado de forma gradual, sobre todo en pacientes en tratamiento con diuréticos u otros antihipertensivos (véase sección 4.5 "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Población pediátrica
La dosis, eficacia y seguridad de mononitrato de isosorbida no se ha establecido aún en niños.

4.3. Contraindicaciones

El mononitrato de isosorbida no debe ser utilizado en casos de:

- Hipersensibilidad al principio activo, o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a los nitratos orgánicos en general.
- Hipotensión pronunciada (TAS ≤ 90 mm Hg).
- Colapso cardiocirculatorio, shock.
- Infarto agudo de miocardio con baja presión de llenado ventricular.
- Shock cardiogénico, hasta que la presión telediastólica esté mantenida, por ejemplo con el uso de fármacos inotrópicos positivos o con balón de contrapulsación intra-aórtica.
- Pacientes con anemia marcada, traumatismo cerebral o hemorragia cerebral.

Los pacientes en tratamiento con este preparado no deben recibir la administración concomitante de inhibidores de la 5-fosfodiesterasa como el sildenafilo para la disfunción eréctil (véase sección 4.5:"Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El mononitrato de isosorbida se debe administrar con precaución en pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva, pericarditis constrictiva, taponamiento cardiaco, estenosis mitral y/o aórtica, alteraciones ortostáticas de la regulación circulatoria o elevada presión intracraneal.
El tratamiento con mononitrato de isosorbida no es adecuado para el tratamiento del ataque agudo de angina de pecho.
En el infarto agudo de miocardio, mononitrato de isosorbida se administrará sólo bajo estricta supervisión médica. Se debe evitar la reducción de la tensión arterial sistólica por debajo de 90 mm Hg.
Como no se puede excluir un posible efecto rebote, los tratamientos de mantenimiento a largo plazo con mononitrato de isosorbida no deben interrumpirse bruscamente, sino de forma gradual.
Se ha observado a dosis constantes y/o elevadas de mononitrato de isosorbida, la aparición de tolerancia o tolerancia cruzada, que desaparece en 24 horas después de suspender la medicación. 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.
Es conveniente que la administración del medicamento se realice sentado, especialmente al principio del tratamiento, sobre todo cuando se emplean dosis elevadas o en el caso de pacientes ancianos.

Advertencia sobre excipientes

Estos medicamentos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa como el sildenafilo 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 sildenafilo. (ver sección 4.3 "Contraindicaciones").
- El efecto vasodilatador del mononitrato de isosorbida puede intensificarse por la administración concomitante de otros fármacos o sustancias que posean un mecanismo de acción antihipertensivo ó 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 alcohol, además de la hipotensión, puede acentuar la disminución de la capacidad de reacción.
- El mononitrato 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 nitritos pueden dar falsos negativos en la determinación del colesterol sérico por el método de Zlatkis-Zak.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Los estudios de reproducción en animales han revelado que no existe evidencia de potencial teratogénico de mononitrato de isosorbida.

No existen estudios bien controlados en mujeres embarazadas.

Se desconoce si el mononitrato de isosorbida se excreta por la leche materna.

Mononitrato de isosorbida Normon sólo se administrará durante el embarazo o lactancia siempre que la relación beneficio-riesgo para el feto ó el niño esté justificada.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El tratamiento con mononitrato de isosorbida puede producir una disminución de los reflejos, lo que deberá ser tenido en cuenta por pacientes que deban conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa.
Este efecto puede acentuarse al comenzar el tratamiento, con la ingestión concomitante de alcohol, al comenzar una nueva comedicación, o cuando se cambia de una medicación a otra (ver sección 4.5: "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.").

4.8. Reacciones adversas

Trastornos del sistema nervioso

Al inicio del tratamiento y con frecuencia, puede aparecer "cefalea transitoria por nitratos", que normalmente remite tras unos días de tratamiento continuado.
En ocasiones, y en especial cuando se usa por primera vez, se han descrito ligeros mareos o sensación de debilidad que normalmente mejoran al continuar el tratamiento o al disminuir la dosis.

Trastornos cardiacos y vasculares

En ocasiones, especialmente con dosis altas o al principio del tratamiento, puede producirse hipotensión ortostática.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

También, ocasionalmente, taquicardia, fatiga, rubor o sensación de calor facial, que normalmente mejoran a medida que la terapia continúa, o al disminuir la dosis.
En escasas ocasiones se ha descrito colapso, en algunos casos acompañado de bradiarritmias. En pacientes especialmente sensibles, la hipotensión puede dar lugar a síncope, que pudiera ser confundido con la sintomatología del infarto agudo de miocardio. En escasas ocasiones, cuando existe un descenso acusado en la presión sanguínea, los síntomas de la angina de pecho pueden verse intensificados.

La administración de mononitrato de isosorbida, puede producir hipoxemia transitoria como resultado de la redistribución del flujo sanguíneo, con un aumento relativo de la perfusión de áreas pulmonares pobremente ventiladas. Esto puede producir isquemia en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria.

Trastornos gastrointestinales

De forma ocasional, y especialmente cuando se usa por primera vez, pueden aparecer molestias gastrointestinales, tales como náuseas y/o vómitos.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Puede aparecer una formación de metahemoglobina, en particular en pacientes con déficit de metahemoglobinreductasa, en pacientes con deficiencia de diaforasa o con estructura anormal de la hemoglobina.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En escasas ocasiones, al igual que otros nitritos, pueden producirse cuadros de erupciones cutáneas y/o dermatitis exfoliativa.

4.9. Sobredosis

Los síntomas iniciales de la intoxicación son: cefalea, descenso de la tensión arterial con hipotensión ortostática, y taquicardia refleja.
Dosis elevadas pueden producir metahemoglobinemia con cianosis, disnea y taquipnea, a causa de la formación de iones nitrito.
Dosis muy elevadas de mononitrato de isosorbida pueden producir aumento de la presión intracraneal con síntomas cerebrales.
Las medidas correctoras se dirigirán a la normalización de la presión sanguínea. En casos leves, por lo general se controla la hipotensión manteniendo al paciente acostado con las piernas elevadas.
En el caso de intoxicaciones graves se seguirán las pautas habituales de tratamiento de intoxicación y shock. En el caso de hipotensión grave, será necesario restaurar la volemia.
La epinefrina es ineficaz en revertir los casos de hipotensión severa causada por sobredosificación con mononitrato de isosorbida, por lo tanto no debe ser utilizada.
En presencia de metahemoglobinemia, se recomiendan los siguientes antídotos dependiendo de la gravedad de la intoxicación.
1. Vitamina C, 1g por vía oral o por vía i.v.(como sal sódica)
2. Azul de metileno (sólo vía i.v.): hasta 50 ml de una solución de azul de metileno al 1%
3. Azul de toluidina (sólo por vía i.v.): inicialmente 2-4 mg/Kg de peso, repitiendo cada hora la administración de 2 mg/Kg de peso, si es necesario.
En caso necesario se administrará oxígeno.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vasodilatadores: Nitratos orgánicos, código ATC: C01DA14.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El mononitrato de isosorbida, es un vasodilatador coronario, y es el principal metabolito activo del dinitrato de isosorbida, que en el Mononitrato de isosorbida Normon se presenta como sustancia única.

El mononitrato de isosorbida carece del efecto de primer paso hepático, siendo por tanto su farmacocinética diferente a la del dinitrato de isosorbida. Asimismo la absorción es completa y su vida media más prolongada.

El mononitrato de isosorbida se caracteriza por las siguientes propiedades farmacológicas:

- Relajación directa de la musculatura lisa vascular.
- Aumento de la capacidad de los vasos ("venous pooling").
- Disminución del retorno sanguíneo al corazón.
- Reducción de la presión venosa central.
- Reducción de la tensión de las paredes ventriculares.
- Dilatación de las grandes arterias lo que conduce a una reducción de la resistencia vascular
- sistémica y pulmonar.
- Incremento del rendimiento funcional de las grandes arterias (efecto "windkessel").

La disminución de la tensión de la pared ventricular lleva a la disminución del trabajo miocárdico, con la consiguiente reducción del consumo de oxígeno. Además, el componente extravascular de la resistencia de los vasos coronarios se reduce, por ello, aparece una mejora del flujo sanguíneo en las áreas del miocardio en las que la tensión de la pared es el factor limitante para el flujo sanguíneo, p.ej. capas subendocárdicas, y en casos de arteriosclerosis coronaria estenosante, las áreas miocárdicas postestenósicas.

El flujo global del miocardio podría verse disminuido como un resultado de la disminución de la demanda de oxígeno.

Pero, por otro lado, el flujo sanguíneo en la región miocárdica experimenta una mejora directa, independientemente de los efectos sistémicos de los nitratos orgánicos.

La eficacia de los nitratos en caso de espasmos coronarios se debe a la relajación de los grandes vasos coronarios.

El mayor rendimiento funcional de las grandes arterias que se ha observado, contribuye asimismo al efecto antianginoso.

Estos efectos de los nitratos en la resistencia de los vasos también se han demostrado a dosis altas.

Como resultado de los efectos mencionados anteriormente, se observa una disminución en la presión sanguínea sistólica mientras que la presión diastólica permanece esencialmente inalterada. La combinación de estos efectos mejora el balance de oxígeno cardíaco.

A nivel molecular, los nitratos actúan facilitando la formación de óxido nítrico (NO), y del GMPc, que es el mediador de la relajación de la musculatura lisa.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Comprimidos de 20 mg y 40 mg
La liberación in vitro de los comprimidos de Mononitrato de isosorbida 20 mg se produce en 5 minutos.
La absorción tiene lugar en el intestino delgado y es casi completa.
La biodisponibilidad es aproximadamente del 100%.
No sufre efecto de primer paso hepático.
El comienzo de la acción puede observarse aproximadamente en 20 minutos.
El volumen de distribución es de 0.62 L/Kg.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Metabolismo o Biotransformación

El mononitrato de isosorbida es metabolizado en el hígado a isosorbida.
Todos sus metabolitos son farmacológicamente inactivos.

Eliminación

Hasta el 20% de mononitrato de isosorbida es excretado por vía renal como glucurónido y el 30% como isosorbida. La vida media es de aproximadamente 5h.
No es necesario ajustar la dosis en caso de fallo renal o cirrosis hepática.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

Ratones macho y hembra: DL50 >500 mg/Kg ip
>1000 mg/Kg p.o
Ratas macho y hembra: DL50 >500 mg/Kg ip
>1000 mg/Kg p.o

Toxicidad subcrónica y crónica

Dosis de 191 mg/Kg/día por vía oral, administrados a perros durante 43 días provocaron un ligero incremento del 3% por encima de lo normal de la metahemoglobina sérica.
Bajo las mismas condiciones, las concentraciones de nitritos séricos se encontraron por debajo de los límites de detección (≤0.02 mg/L). Los niveles séricos de: AP, ALAT (GPT) y ASAT (GOT) no se vieron alterados.
Estos resultados pueden ser importantes para los pacientes con deficiencia de metahemoglobinreductasa, así como para los pacientes con deficiencia de diaforasa, o en aquellos con estructura anormal de la hemoglobina.
Las experiencias con perros relativas a estudios de toxicidad crónica no mostraron resultados relevantes para la terapia.

Carcinogenicidad y potencial mutagénico

Un estudio de carcinogenicidad realizado en ratas reveló que el mononitrato de isosorbida carecía de potencial carcinogénico.
El mononitrato de isosorbida no mostró potencial mutagénico en los estudios llevados a cabo *in vivo e in vitro.*

Toxicidad fetal

Dosis de 500 mg/Kg/día de mononitrato de isosorbida en ratas están asociadas a nacimiento de crías muertas y a muerte neonatal. A dosis de 250 mg/Kg/día no se observaron efectos adversos en la reproducción y desarrollo fetales.
Con dosis de hasta 250 mg/Kg/día en ratas y conejos no se detectaron anomalías en el desarrollo, anomalías fetales u otras alteraciones en la reproducción.
A dosis de 500 mg/Kg/día en ratas, se detectaron pequeños, pero estadísticamente significativos incrementos de los índices de gestación prolongada, partos prolongados, nacimiento de crías muertas, y muerte neonatal. Además también se detectaron descensos pequeños, pero estadísticamente significativos en el peso al nacer, en el número de crías vivas de la camada y supervivencia de las mismas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Mononitrato de isosorbida Normon 20 mg comprimidos EFG:

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Lactosa, celulosa microcristalina, almidón de maíz pregelatinizado, estearato de magnesio y sílice coloidal.

Mononitrato de isosorbida Normon 40 mg comprimidos EFG:
Lactosa, celulosa microcristalina, almidón de maíz pregelatinizado, estearato de magnesio y sílice coloidal.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Mononitrato de isosorbida Normon 40 mg: 3 años
Mononitrato de isosorbida Normon 20 mg: 3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requieren condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

- Mononitrato de isosorbida Normon 40 mg: Envases conteniendo 20, 40 y 500 comprimidos (envase clínico) de mononitrato de isosorbida en embalaje alveolar (blister) de PVC-Aluminio.
- Mononitrato de isosorbida Normon 20 mg: Envases conteniendo 40, 80 y 500 comprimidos (envase clínico) de mononitrato de isosorbida en embalaje alveolar (blister) de PVC-Aluminio.

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

Laboratorios Normon, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6
– 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mononitrato de isosorbida Normon 20 mg comprimidos EFG: 63396
Mononitrato de isosorbida Normon 40 mg comprimidos EFG: 63397

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

Mononitrato de isosorbida Normon 20 mg comprimidos EFG
Fecha de la primera autorización: 16/Octubre/2000
Fecha de la última revalidación quinquenal: 29/Julio/2005

Mononitrato de isosorbida Normon 40 mg comprimidos EFG
Fecha de la primera autorización: 16/Octubre/2000
Fecha de la última revalidación quinquenal: 29/Julio/2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2022

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios