

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Uniket 20 mg comprimidos
Uniket 40 mg comprimidos
Uniket Retard 50 mg comprimidos de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Uniket 20 mg comprimidos:

Cada comprimido contiene 20 mg de mononitrato de isosorbida.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 142,96 mg de lactosa (como monohidrato).

Uniket 40 mg comprimidos:

Cada comprimido contiene 40 mg de mononitrato de isosorbida.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 123,95 mg de lactosa (como monohidrato).

Uniket Retard 50 mg comprimidos de liberación prolongada:

Cada comprimido contiene 50 mg de mononitrato de isosorbida.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 36,63 mg de lactosa (como monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Uniket 20 mg comprimidos: Comprimidos de color blanco, redondos, planos, con una ranura en una de las caras y la impresión “20” en la otra cara.

Uniket 40 mg comprimidos: Comprimidos de color blanco, redondos, planos, con una ranura en forma de cruz en una de las caras y la impresión “40” en la otra cara.

Uniket Retard 50 mg comprimidos de liberación prolongada: Comprimidos de color blanco, redondos, planos, no ranurados y con la impresión “UR” en una cara.

La ranura de los comprimidos de Uniket 20 mg y Uniket 40 mg es para poder fraccionar el comprimido en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Profilaxis y tratamiento de la angina de pecho.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

- Adultos

Uniket 20 mg comprimidos:

La dosis de inicio recomendada es de medio comprimido (10 mg) dos veces al día durante los 2 primeros días, con el objetivo de prevenir o minimizar el dolor de cabeza debido al efecto de los nitratos. Esta dosis se puede incrementar a 1 comprimido de Uniket 20 mg dos veces al día (40 mg al día) los dos días siguientes. Después, el tratamiento se puede mantener, o si es necesario, aumentarse a 1 comprimido de Uniket 20 mg tres veces al día. La dosis máxima diaria recomendada para Uniket 20 mg es de 60 mg al día (un comprimido tres veces al día).

Uniket 40 mg comprimidos:

En pacientes que necesiten más de 60 mg al día de mononitrato de isosorbida, se puede administrar un comprimido de Uniket 40 mg dos o tres veces al día (80 mg a 120 mg al día). La dosis máxima diaria recomendada de Uniket 40 mg comprimidos es 120 mg al día (un comprimido tres veces al día).

En cualquier caso, cuando ya está 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.

Si es necesario, en caso de que las crisis de angina se produzcan principalmente por la noche, puede tomarse 1 comprimido de Uniket 40 mg un poco antes de acostarse.

Uniket Retard 50 mg comprimidos de liberación prolongada:

Esta formulación de liberación prolongada de mononitrato de isosorbida consigue mantener durante más tiempo los niveles activos en plasma y la duración del efecto farmacológico, por lo que permite la administración en dosis única diaria. Es por ello particularmente adecuada para los casos de medicación prolongada: en el tratamiento de pacientes de edad, cuando se deban establecer tratamientos simultáneos y en aquellos pacientes con episodios isquémicos en ciertas fases del día, tanto diurnas como nocturnas.

La dosis habitual es de 1 comprimido (50 mg) al día, por la mañana. Si la crisis de angina se presenta principalmente por la noche, puede hacerse la administración por la noche, antes de acostarse.

En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis, recomendándose igualmente la administración de una toma única diaria para evitar la aparición de tolerancia al preparado. Raramente son necesarias dosis superiores a 4 comprimidos (200 mg) al día.

En cualquier caso, cuando ya está 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.

Para prevenir o reducir el posible dolor de cabeza, se recomienda empezar el tratamiento con dosis bajas de Uniket 20 mg que pueden incrementarse hasta llegar al nivel deseado antes de ser transferido a Uniket Retard 50 mg.

- Pacientes de edad avanzada

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

- Población pediátrica

El mononitrato de isosorbida no está recomendado para su empleo en los niños 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 mononitrato de isosorbida debe ser instaurado 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.).

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos de Uniket 20 mg, Uniket 40 mg y Uniket Retard 50 mg deben tragarse sin masticar y con una cantidad suficiente de líquido

4.3. Contraindicaciones

El mononitrato de isosorbida no debe utilizarse en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los demás excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a los nitratos orgánicos en general.
- Hipotensión grave ($PAS \leq 90$ mmHg).
- Insuficiencia circulatoria aguda (shock, colapso).
- Anemia grave.
- Shock cardiogénico (excepto que se mantenga una presión telediastólica suficiente con las medidas apropiadas).
- Hipovolémia grave.
- Cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.
- Pericarditis constrictiva.
- Taponamiento cardiaco.
- Durante el tratamiento con nitratos no deben utilizarse concomitantemente inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil, tadalafilo, vardenafilo) para la disfunción eréctil (ver secciones 4.4 y 4.5)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El mononitrato de isosorbida deberá administrarse con especial precaución y bajo supervisión médica en caso de:

- Descensos de las presiones de llenado, como por ejemplo en infarto de miocardio e insuficiencia ventricular izquierda. Deben evitarse descensos de la PAS por debajo de 90 mmHg.

- Estenosis mitral y/o aórtica.
- Enfermedades asociadas con un aumento de la presión intracraneal (no obstante, un incremento adicional de la presión intracraneal únicamente se ha observado hasta ahora con la administración de dosis elevadas de nitroglicerina i.v.).

El tratamiento con mononitrato de isosorbida no es adecuado para el tratamiento del ataque agudo de angina de pecho.

Se ha descrito la aparición de tolerancia y de tolerancia cruzada con otros nitratos.

El tratamiento con Uniket 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 Uniket deben ser informados de que no deben utilizar inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil, tadalafilo, vardenafilo).

Para evitar una posible reacción de retirada de nitratos, la supresión del tratamiento no se hará nunca bruscamente, sino que se disminuirá progresivamente la dosis y se alargarán los intervalos de administración.

Si aparece hipotensión, sobre todo ortostática, mareos o sensación de debilidad, hay que reducir la 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 ancianos.

En aquellos pacientes con un tránsito gastrointestinal disminuido y que reciban tratamiento con una formulación de liberación prolongada de mononitrato de isosorbida, puede aparecer un descenso en la liberación del principio activo.

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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El efecto hipotensor del mononitrato de isosorbida puede intensificarse por la administración concomitante de otros fármacos o sustancias que posean un mecanismo de acción antihipertensivo o presenten propiedades hipotensivas como parte de su perfil de reacciones diversas. Ejemplos de tales fármacos son: betabloqueantes, antagonistas del calcio, otros vasodilatadores, diuréticos, antagonistas de la ECA, neurolépticos y antidepresivos tricíclicos.

Con el alcohol, además de hipotensión, puede acentuarse la disminución de la capacidad de reacción.

En administración concomitante, el mononitrato de isosorbida puede aumentar los niveles plasmáticos de dihidroergotamina y su efecto hipertensivo.

Los nitratos pueden dar reacciones falsas negativas en la determinación del colesterol sérico por el método de Zlatkis-Zak.

El efecto reductor de la presión arterial de Uniket puede incrementarse si se utiliza conjuntamente con inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil, tadalafilo, vardenafilo) (ver secciones 4.3. y 4.4.). Ello podría acarrear graves complicaciones cardiovasculares. Los pacientes en tratamiento con Uniket no deben utilizar inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil, tadalafilo, vardenafilo).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios llevados a cabo en animales no mostraron evidencias de efectos dañinos directos o indirectos del mononitrato de isosorbida sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o 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, Uniket debería utilizarse en el embarazo únicamente en caso de que fueran absolutamente necesarios, y siempre bajo estricta supervisión médica.

Lactancia

La información actualmente disponible es poco concluyente o inadecuada para determinar el riesgo durante la lactancia. Hay datos que ponen de manifiesto que los nitratos se excretan en la leche materna y pueden originar metahemoglobinemia en recién nacidos. No obstante, la proporción de mononitrato de isosorbida excretada en la leche materna no se ha determinado. Por ello, se aconseja precaución si Uniket se administran a una madre lactante.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El tratamiento con mononitrato de isosorbida puede producir una disminución de los reflejos y de la capacidad de reacción, lo que deberá ser tenido en cuenta por los pacientes que deban conducir vehículos o manejar maquinaria potencialmente peligrosa. Este efecto puede acentuarse al iniciar el tratamiento, con la ingestión concomitante de alcohol, al comenzar una nueva medicación o cuando se cambie de una medicación a otra (ver sección 4.5.).

4.8. Reacciones adversas

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

Al inicio del tratamiento pueden aparecer cefaleas. Frecuentemente, se ha descrito hipotensión ortostática, a veces acompañada de síntomas como mareos y náuseas, con síncope en casos aislados. Estos síntomas generalmente desaparecen durante el tratamiento continuado o, en todo caso, al disminuir la dosis.

Las reacciones adversas, ordenadas según la convención MedDRA sobre frecuencia, se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo:

| | |
|------------------|-------------------------------|
| Muy frecuentes: | $\geq 1/10$ |
| Frecuentes: | $\geq 1/100$ a $< 1/10$ |
| Poco frecuentes: | $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ |
| Raras: | $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ |
| Muy raras: | $< 1/10.000$ |

Frecuencia no conocida no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- Trastornos cardíacos:
 - *Frecuentes:* taquicardia.
 - *Poco frecuentes:* agravamiento de la angina de pecho.

- Trastornos del sistema nervioso:
 - *Muy frecuentes:* cefalea.
 - *Frecuentes:* mareos (incluyendo mareo postural), somnolencia.

- Trastornos gastrointestinales:
 - *Poco frecuentes:* náuseas, vómitos.
 - *Muy raras:* acidez gástrica.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
 - *Poco frecuentes:* reacción alérgica de la piel (p.ej.rash), rubefacción.
 - *Frecuencia no conocida:* dermatitis exfoliativa.

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
 - *Muy raras:* mialgia.

- Trastornos vasculares:
 - *Frecuentes:* hipotensión ortostática.
 - *Poco frecuentes:* colapso circulatorio (algunas veces acompañado de bradiarritmia y síncope).
 - *Frecuencia no conocida:* hipotensión.

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
 - *Frecuentes:*astenia.

Se han comunicado episodios graves e hipotensión con el empleo de nitratos que incluyen náuseas, vómitos, inquietud, palidez y sudoración excesiva.

Durante el tratamiento con Uniket puede aparecer hipoxia temporal debido a la redistribución relativa del flujo sanguíneo en las áreas alveolares hipoventiladas. Particularmente en pacientes con enfermedad coronaria, este hecho puede provocar una hipoxia miocárdica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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

- Experiencia en animales

En ratas y ratones se observó mortalidad significativa con dosis orales de 1.965 mg/kg y 2.581 mg/kg

- Experiencia en humanos

Síntomas

Descenso de la presión arterial ($PAS \leq 90$ mmHg), palidez, sudoración, pulso débil, taquicardia, mareo, cefalea, debilidad, náuseas, vómitos, mareo postural y diarrea.

Al igual que ocurre con otros nitratos, durante la biotransformación de mononitrato de isosorbida se liberan iones nitrito que pueden provocar metahemoglobinemia y cianosis con la aparición subsiguiente de taquipnea, ansiedad, pérdida de conciencia y parada cardíaca. No puede descartarse que una sobredosis de mononitrato de isosorbida ocasione esta reacción adversa.

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

Medidas generales

- Retirada del tratamiento. En caso de hipotensión relacionada con nitratos:
 - Colocar el paciente acostado con las piernas elevadas y la cabeza inclinada hacia abajo.
 - Si es necesario, además, podrá administrarse oxígeno y sustitutos del plasma.
 - Si aparece shock, se ingresará al paciente en una unidad de cuidados intensivos.

Medidas especiales

- Incremento de la presión arterial cuando se haya producido un marcado descenso de la misma.
- Tratamiento con vasopresores únicamente en pacientes que no responden a la administración de fluidos
- Tratamiento de la metahemoglobinemia;
 - vitamina C, azul de metileno
 - 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 cardíacas. Nitratos orgánicos.
Código ATC: C01D A14

El mononitrato de isosorbida es un vasodilatador coronario y principal metabolito activo del dinitrato de isosorbida. Se caracteriza por las siguientes propiedades farmacológicas:

- Relajación directa de la musculatura lisa vascular.
- Aumento de la capacidad de los vasos.
- 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 del miocardio, 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 postestenóticas.

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

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

Al igual que todos los nitratos orgánicos, el mononitrato 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.

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 mononitrato de isosorbida administrado por vía oral se absorbe de forma rápida y completa, y no está sujeto a fenómeno de primer paso hepático. Uniket 20 mg y Uniket 40 mg poseen una biodisponibilidad del 90-100%. Por su parte, en comparación con estas formulaciones, la biodisponibilidad de Uniket Retard 50 mg es del 80-90%. Los alimentos no afectan significativamente la absorción del fármaco.

Distribución

El volumen de distribución es de 48 l.

Con Uniket 20 mg y Uniket 40 aparece una C_{max} alrededor de una hora después de la administración. Tras la administración de Uniket Retard 50 mg aparecen rápidamente concentraciones plasmáticas terapéuticas,

lo cual es debido a la rápida liberación de aproximadamente el 30% del principio activo. El resto del fármaco (aproximadamente el 70%) se libera de forma gradual y sostenida.

Metabolismo o Biotransformación

El mononitrato de isosorbida se metaboliza a metabolitos inactivos y se conjuga con glucurónido, siendo sus metabolitos principales la isosorbida y el glucuronato de isosorbida. Aproximadamente, un 20% de la dosis administrada se conjuga con glucurónido y el resto es lentamente denitrado a isosorbida.

Eliminación

Un 2% de mononitrato de isosorbida se excreta inalterado en orina. La semivida de eliminación es de 4-5 horas. No es necesario ajustar la dosis en caso de fallo renal o cirrosis hepática.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

Estudios de toxicidad aguda llevados a cabo en roedores con diferentes vías de administración, mostraron una baja toxicidad aguda (DL₅₀ por vía oral, aproximadamente 2.000-2.500 mg/kg).

Toxicidad crónica

La toxicidad a largo plazo se estudio en ratas (78 semanas) y perros (52 semanas). Las primeras reacciones tóxicas aparecieron con la dosis de 90 mg/kg (perro) y 405 mg/kg (rata), respectivamente, muy superiores a las recomendadas en humanos.

Estudios de reproducción

Con dosis de hasta 250 mg/kg/día en ratas y conejos no se detectaron anomalías en la reproducción y desarrollo fetales.

Mutagénesis

El mononitrato de isosorbida no mostró potencial mutagénico en distintas pruebas “*in vitro*” e “*in vivo*” (test de Ames, linfocitos periféricos humanos, médula ósea de ratas y hamsters V-79).

Carcinogénesis

El mononitrato de isosorbida no mostró potencial carcinogénico en estudios de toxicidad a largo plazo efectuados en ratas y perros, ni en el estudio específico de carcinogenicidad llevado a cabo en ratas durante 125 semanas (machos) y 138 semanas (hembras).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Uniket 20 mg y Uniket 40 mg comprimidos:

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Almidón de patata
Talco
Sílice coloidal anhidra
Estearato de aluminio
Estearato de magnesio

Uniket Retard 50 mg comprimidos de liberación prolongada:

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Hipromelosa
Hidrógeno fosfato de calcio dihidrato
Povidona
Talco
Palmito estearato de glicerol
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

Uniket 20 mg comprimidos: 5 años.
Uniket T 40 mg comprimidos: 5 años.
Uniket Retard 50 mg comprimidos de liberación prolongada: 5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No se requieren condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Uniket 20 mg comprimidos

Estuches de cartón conteniendo comprimidos dispuestos en placas blíster de PVC/aluminio.
Envases con 40 y 80 comprimidos. Envase clínico con 500 comprimidos.

Uniket 40 mg comprimidos

Estuches de cartón conteniendo comprimidos dispuestos en placas blíster de PVC/aluminio.
Envases con 20 y 40 comprimidos. Envase clínico con 500 comprimidos.

Uniket Retard 50 mg comprimidos recubiertos con película

Estuches de cartón conteniendo comprimidos dispuestos en placas blíster de PVC/PVDC y aluminio. Envase con 30 comprimidos. Envase clínico con 500 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. - Boters, 5
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona – España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Uniket 20 mg comprimidos: N° Reg. 56.946

Uniket 40 mg comprimidos: N° Reg. 56.945

Uniket Retard 50 mg comprimidos de liberación prolongada: N° Reg. 58.078

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

Uniket 20 mg y Uniket 40 mg comprimidos

13 de Enero de 1986

Última revalidación: 27 de Julio de 2010

Uniket Retard 50 mg comprimidos de liberación prolongada

20 de Diciembre de 1988

Última revalidación: 25 de Junio de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2016