

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DOLAK RETARD 60 mg comprimidos de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Principio activo:

Mononitrato de isosorbida (D.C.I.), 60 mg.

Excipientes:

Lactosa, 24 mg.

Almidón de maíz, 15 mg.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación prolongada, blancos, ovalados, ranurados.

El comprimido se puede dividir 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

La dosis habitual es de 1 comprimido una vez 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 la administración de una toma única diaria para evitar la aparición de tolerancia al preparado.

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 minimizar la posibilidad de aparición de cefaleas, deberá comenzarse por una dosis baja, 30 mg, durante los primeros días, que se aumentará hasta alcanzar la pauta adecuada.

Dolak Retard no está recomendado para uso en niños debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

El tratamiento debe ser instaurado de forma gradual, sobre todo en pacientes en tratamiento con diuréticos u otros antihipertensivos, o en sujetos con una tensión arterial sistólica menor de 90 mm Hg (ver sección 4.5)

.

4.3 Contraindicaciones

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

- Hipersensibilidad al principio activo, a la lactosa (ver sección 4.4), o a alguno de los demás excipientes.
- Hipersensibilidad a los nitratos orgánicos en general.
- Hipotensión pronunciada ($TAS \leq 90$ mm Hg).
- Colapso cardíocirculatorio, shock.
- Infarto agudo de miocardio con baja presión de llenado ventricular.
- Pacientes con anemia marcada, traumatismo cerebral o hemorragia cerebral.

Los pacientes en tratamiento con este preparado no deben recibir la administración concomitante de preparados con sildenafil para la disfunción eréctil (ver sección 4.5)

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.

Es conveniente que la administración del preparado 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: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia dada 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

El sildenafil ha demostrado potenciar los efectos hipotensores cuando se administra con fármacos dadores de óxido nítrico (como el nitrito de amilo) o con nitratos, de acuerdo con sus efectos sobre la vía óxido nítrico/guanosina-monofosfato cíclico (GMPc). Los pacientes en tratamiento con este preparado, no deben recibir simultáneamente preparados con sildenafil (ver sección 4.3).

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 diversas (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 acentuarse la disminución de la capacidad de reacción.

Los nitritos pueden dar falsos negativos en la determinación del colesterol sérico por el método de Zlatkis-Zak.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos de riesgo para mononitrato de isosorbida. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver 5.3). Debería prestarse atención en la prescripción a mujeres embarazadas.

Lactancia

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Dolak Retard sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. 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 medicación, o cuando se cambia de una medicación a otra (ver sección 4.5).

4.8 Reacciones adversas

La mayoría de reacciones adversas son consecuencia del efecto farmacodinámico y dependientes de la dosis. Al comenzar el tratamiento puede aparecer cefaleas. Ocasionalmente se ha descrito hipotensión, con 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 se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Muy frecuentes (1/10), Frecuentes (1/100, <1/10), Poco frecuentes (1/1.000, <1/100), Raras (1/10.000, <1/1.000), Muy raras (<1/10.000)

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: Cefaleas, mareos.

Raramente: Desmayos.

Trastornos cardiacos

Frecuente: Hipotensión, taquicardia.

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: Náuseas.

Poco frecuente: Vómitos, diarrea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raramente: Mialgia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raramente: Rash, prurito.

4.9 Sobredosis

El principal síntoma que cabe esperar es hipotensión.

Se procederá a un lavado de estómago.

Por lo general basta con mantener al paciente acostado con las piernas elevadas para corregir la caída de tensión.

Si aparecen otros síntomas de intoxicación se instaurará el tratamiento corrector apropiado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vasodilatadores usados en enfermedades cardíacas. Nitratos orgánicos

Código ATC: C01D1.

El mononitrato de isosorbida, es un vasodilatador coronario, y es el principal metabolito activo del dinitrato de isosorbida. 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
- 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 postestenóticas.

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.

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.

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 del intervalo de dosis. Cuando Dolak Retard se administra una vez al día por las mañanas se alcanza un perfil plasmático de niveles altos durante el día y bajos durante la noche. Se ha comprobado que no se manifiestan reacciones de tolerancia con la administración de comprimidos de mononitrato de isosorbida de liberación prolongada a dosis diarias de 60 mg.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras administración oral, el mononitrato de isosorbida se absorbe de forma rápida y completa, a través del tracto gastrointestinal, sin efecto de primer paso hepático. Una única administración de 60 mg de mononitrato de isosorbida en comprimidos Diffutab permite alcanzar niveles plasmáticos máximos de $612,3 \pm 140$ ng/ml al cabo de 0,5-2 horas.

El efecto terapéutico comienza tras los 15-45 minutos de su administración.

El volumen de distribución asciende a 40-48 l.

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.

Un 2% del mononitrato de isosorbida se excreta inalterado por orina.

La semivida de eliminación es de 4-5 horas.

El aclaramiento es de unos 125 ml/min.

No es necesario ajustar la dosis en caso de fallo renal o cirrosis hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de teratogénesis y toxicidad fetal en ratas de ambos sexos con dosis de hasta 250 mg/kg/día, el tratamiento no mostró influencia en la fertilidad ni en el embarazo, ni se presentaron efectos teratogénicos.

A dosis superiores a la dosis tóxica, la gestación resultó ser normal y el parto espontáneo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Diffutab Base "A"

Povidona

Lactosa

Fosfato cálcico tribásico

Macrogol

Almidón de maíz
Estearato de magnesio
Dióxido de silicio coloidal
Silicagel

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase conteniendo 30 comprimidos en blisters de aluminio/PVC.

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

Alfasigma España, S.L.
Avda. Diagonal, 490
08006 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

59.357

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

Octubre 1992 / Julio 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO