

ISORDIL[®]
dinitrato de isossorbida

EMS SIGMA PHARMA LTDA

Comprimido de 10 mg

Comprimido sublingual de 5 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ISORDIL®

dinitrato de isossorbida

APRESENTAÇÕES

Comprimido de 10 mg. Embalagem contendo 30, 100* ou 120* unidades.

*Embalagem fracionável

Comprimido sublingual de 5 mg. Embalagem contendo 30, 90*, 120*, 450** ou 500** unidades.

*Embalagem fracionável

**Embalagem hospitalar

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 10 mg contém:

dinitrato de isossorbida10,0 mg

excipiente* q.s.p.1 com

*dióxido de silício, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, lactose monoidratada, estearato de magnésio e lactose.

Cada comprimido sublingual de 5 mg contém:

dinitrato de isossorbida5,0 mg

excipiente* q.s.p.1 com

*lactose monoidratada, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, amido, celulose microcristalina, vermelho allura 129 laca de alumínio e lactose.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Angina Pectoris:

ISORDIL® oral comprimidos: Na profilaxia da dor isquêmica cardíaca associada à insuficiência coronariana. **ISORDIL®** pode reduzir a frequência, duração e intensidade das crises de angina. A tolerância ao exercício pode ser restabelecida e a necessidade de nitroglicerina pode ser reduzida. Os comprimidos orais não são indicados para o tratamento da crise.

ISORDIL® sublingual comprimidos: No tratamento de angina pectoris e na profilaxia em situações que podem desencadear uma crise de angina como, por exemplo, estresse físico ou emocional.

Insuficiência Cardíaca Congestiva:

Na insuficiência cardíaca congestiva aguda e crônica, ambas as formas, oral e sublingual, podem ser usadas. Insuficiência cardíaca congestiva aguda e crônica (incluindo aquela associada ao infarto do miocárdio). De acordo com a conduta atual **ISORDIL®** deve ser considerado somente como auxiliar aos métodos convencionais de tratamento (glicosídeos cardíacos, inibidores da enzima conversora de angiotensina e diuréticos); porém, em casos refratários, pode ser usado isoladamente ou simultaneamente com outros vasodilatadores. **ISORDIL®** é particularmente eficaz em pacientes com pressão diastólica final do ventrículo esquerdo aumentada (PDFVE) e débito cardíaco normal ou aproximadamente normal, nos quais a congestão pulmonar ou edema é o problema principal. **ISORDIL®** é especialmente recomendado quando a doença arterial coronariana é causa da insuficiência cardíaca congestiva, sendo neste caso, seu efeito antianginoso de grande importância.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em ensaios clínicos, o dinitrato de isossorbida oral de liberação imediata foi administrado em vários regimes de dose, com um total de dose diária variando de 30 mg a 480 mg. Ensaios controlados de uma única dose oral de dinitrato de isossorbida tem demonstrado reduções efetivas na angina relacionada ao exercício por até 8 horas. A atividade antiangina está presente em aproximadamente 1 hora após a tomada da dose.

A maioria dos ensaios controlados com múltiplas doses de dinitrato de isossorbida oral tomadas a cada 12 horas (ou mais frequentemente) durante várias semanas têm demonstrado eficácia estatisticamente significativa contra a angina durante até 2 horas após a tomada da dose.

Esquemas de dose de uma vez diariamente, e esquemas com uma dose diariamente em um intervalo livre de pelo menos 14 horas tem demonstrado eficácia após a primeira dose de cada dia que foi similar àquela mostrada em estudos de dose única citados acima. Os efeitos da segunda e da última dose foram menores e mais curtos que os efeitos da primeira.

Referência bibliográfica

FDA DailyMed. Bula do Dinitrato de isossorbida atualizada em 10/2009. Disponível em: <<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=11687>>. Acesso em 02 de março de 2010.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O dinitrato de isossorbida, quimicamente designado de 2,5-dinitrato de 1,4:3,6-dianidro-D-glucitol, é um vasodilatador de ação direta, que relaxa a musculatura vascular lisa. Além da musculatura vascular lisa, dinitrato de isossorbida relaxa a musculatura lisa brônquica, biliar, gastrointestinal, uretral e uterina. Os nitratos são antagonistas fisiológicos da norepinefrina, acetilcolina e histamina.

Após a administração de doses terapêuticas da droga, a pressão arterial sistêmica é geralmente diminuída; a frequência cardíaca mantém-se inalterada ou sofre um leve aumento compensatório. Na ausência de insuficiência cardíaca, o débito cardíaco aumenta brevemente e depois diminui. A resistência vascular e pressão pulmonares são diminuídas. Os efeitos antianginosos de dinitrato de isossorbida sublingual iniciam-se geralmente de 2 a 5 minutos após a administração e mantêm-se por 1 a 2 horas. Os efeitos hemodinâmicos dos comprimidos orais são observados dentro de 20 a 60 minutos, mantendo-se adequados por 4 a 6 horas.

Farmacocinética:

A absorção gastrointestinal de dinitrato de isossorbida comprimidos é rápida e completa. A droga sofre um intenso efeito metabólico de primeiro passo, com pequenas variações entre os pacientes. O dinitrato de isossorbida é metabolizado em dois mononitratos que, subsequentemente, sofrem glicuronização.

Menos de 1% do dinitrato de isossorbida liga-se às proteínas plasmáticas. As concentrações plasmáticas de dinitrato de isossorbida e mononitratos foram comparadas após a administração de comprimidos sublinguais (2x5mg) e comprimidos orais (2x10mg) em voluntários. A dose sob a forma sublingual foi mais rapidamente absorvida que a formulação oral, como evidenciado pelos picos de concentração mais precoces de dinitrato de isossorbida e de mononitratos. A meia-vida do dinitrato de isossorbida foi de 12 e 30 minutos, para comprimidos sublinguais e comprimidos orais, respectivamente. Para o mononitrato de isossorbida, a meia-vida foi de 2 horas para ambas as formas de apresentação. Para o mononitrato de isossorbida, a meia-vida de comprimidos sublinguais foi 5 horas e 48 minutos, enquanto para os comprimidos orais foi 4 horas e 30 minutos.

A fase de eliminação após administração aguda e crônica de dinitrato de isossorbida parece ser ao menos bi-exponencial. Basicamente, toda a droga é eliminada pelos rins, principalmente sob a forma de glicuronídeo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao dinitrato de isossorbida ou compostos a ele relacionados e também a qualquer outro componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Como com qualquer nitrato, recomenda-se cautela quando **ISORDIL**® for administrado a pacientes com glaucoma, hipertireoidismo, anemia severa, traumatismo craniano recente e hemorragia severa. Devido a uma possível resposta hipotensora, **ISORDIL**® deve ser utilizado com precaução em associação a bloqueadores dos canais de cálcio, em pacientes que apresentem redução do volume sanguíneo devido ao tratamento com diuréticos, ou naqueles pacientes em uso de sildenafil.

A interrupção de **ISORDIL**® deve ser feita de maneira lenta e gradual, com a finalidade de evitar rebote nos efeitos hemodinâmicos e crises agudas de angina. O tratamento com **ISORDIL**® pode agravar a angina causada por cardiomiopatia hipertrófica. É possível a ocorrência de tolerância ao **ISORDIL**® e tolerância cruzada com outros nitratos e nitritos.

A pressão arterial deve ser monitorizada frequentemente em pacientes com infarto recente, devidos aos efeitos deletérios da hipotensão nestes pacientes. Medidas de suporte apropriadas não foram estudadas, porém o tratamento como uma superdosagem por nitratos parece ser adequado, com elevação das extremidades e com expansão do volume sanguíneo.

Carcinogênese, mutagênese e prejuízo da fertilidade:

Não foram realizados estudos prolongados em animais, para avaliar o potencial carcinogênico desta droga.

Um estudo modificado de reprodução, com duas ninhadas, em ratos alimentados com dinitrato de isossorbida a 25 ou 100 mg/kg/dia, não revelou efeitos sobre a fertilidade ou gestação ou alguma patologia anormal nem nos pais, nem nos filhotes alimentados com dinitrato de isossorbida, quando comparados a ratos alimentados com uma dieta basal controlada.

Uso durante a gravidez:

Foi demonstrado que o dinitrato de isossorbida causa um aumento na embriotoxicidade em coelhos, relacionada à dose (aumento de filhotes mumificados), em doses orais de 35 a 150 vezes a dose humana máxima recomendada diariamente. Não há estudos bem controlados em mulheres grávidas. **ISORDIL®** não deve ser usado durante a gravidez, a menos que os benefícios esperados para a paciente superem os riscos potenciais para o feto, segundo critério médico.

Uso durante a lactação - Não se estudou a excreção do dinitrato de isossorbida no leite materno. Como muitas drogas são excretadas por essa via, a decisão entre interromper a amamentação ou o tratamento deve ser feita levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe e o risco potencial para a criança.

Uso em pediatria:

A eficácia e segurança de **ISORDIL®** em crianças não foram estabelecidas.

Uso em idosos:

Até o momento não há restrições do uso do medicamento em pacientes idosos.

Este medicamento contém LACTOSE.

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose (deficiência Lapp de lactase ou má absorção de glicose-galactose), não devem tomar **ISORDIL®**, pois ele possui lactose em sua formulação.

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

Categoria de risco C: Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações Medicamento-Medicamento

rosiglitazona e alcaloides ergot – o dinitrato de isossorbida aumenta os efeitos adversos destes medicamentos.

Inibidores da fosfodiesterase tipo 5 – o dinitrato de isossorbida, utilizado juntamente com os medicamentos dessa classe (por exemplo: sildenafil, tadalafila e vardenafila), aumenta o risco de queda brusca da pressão sanguínea, devendo evitar o uso concomitante desses medicamentos.

Os pacientes que estiverem recebendo drogas anti-hipertensivas, bloqueadores beta-adrenérgico ou fenotiazinas, concomitantemente ao uso de **ISORDIL®**, devem ser observados devido aos possíveis efeitos hipotensores acumulativos.

Interações Medicamento-Substância Química

Álcool – os pacientes que estiverem recebendo **ISORDIL®** não devem ingerir bebidas alcoólicas, pois o álcool pode intensificar os efeitos dessa droga.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade. O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Comprimido de 10 mg, branco, circular, biconvexo e monosssectado.

Comprimido sublingual de 5 mg, na cor rosa, plano em ambas as faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose inicial não deve ser maior que 5 mg, uma vez que ocasionalmente ocorre uma resposta hipotensora intensa.

Angina Pectoris:

Terapia de ataque:

Comprimidos sublinguais - os comprimidos sublinguais de **ISORDIL**[®] devem ser colocados e mantidos sob a língua até completa dissolução (aproximadamente 20 segundos), na dose de 5 a 10 mg a cada 2 ou 3 horas.

Profilaxia das crises (angina estável crônica)

Comprimidos sublinguais – podem ser utilizados na dose de 5 a 10 mg antes de situações estressantes, passíveis de provocar uma crise de angina;

Comprimidos orais - os comprimidos orais de **ISORDIL**[®] devem ser ingeridos, sem mastigar, com ajuda de um pouco de líquido, na dose de 5 a 30 mg, via oral, quatro vezes ao dia, a cada 6 horas, preferivelmente com o estômago vazio.

Insuficiência Cardíaca Congestiva:

Na insuficiência cardíaca congestiva aguda e crônica, ambas as formas, oral e sublingual, podem ser usadas. A escolha da forma sublingual ou oral deve ser feita baseada principalmente na duração da ação e não na intensidade da resposta, uma vez que esta é a maior diferença observada nestas formas de apresentação. A fim de obter máximo efeito terapêutico, é importante que as doses, sublingual e oral, sejam individualizadas de acordo com as necessidades de cada paciente, resposta clínica e alterações hemodinâmicas.

Deve-se iniciar o tratamento com **ISORDIL**[®] com a menor dose eficaz. A dose deve ser ajustada quando necessário, baseando-se no desempenho do ventrículo esquerdo. A dose inicial depende da avaliação da intensidade da insuficiência cardíaca. No tratamento da insuficiência cardíaca congestiva aguda, **ISORDIL**[®] sublingual é preferido por sua ação imediata e deve-se administrá-lo primeiramente para estabilizar os sintomas do paciente, ou determinar a extensão da resposta hemodinâmica; seguindo-se posteriormente o tratamento de manutenção com **ISORDIL**[®] oral.

As doses médias recomendadas para a Insuficiência Cardíaca Congestiva Aguda e Crônica são as seguintes:

Insuficiência Cardíaca Congestiva Aguda:

Comprimidos sublinguais: 5 a 10 mg, a cada 2 horas, ou segundo critério médico;

Comprimidos orais: 10 a 40 mg, quatro vezes ao dia, a cada 6 horas, ou segundo critério médico.

Insuficiência Cardíaca Congestiva Crônica:

Dose inicial recomendada em comprimidos sublinguais: 5 a 10 mg, a cada 2 horas, ou segundo critério médico;

Manutenção da dose com comprimidos orais: 20 a 40 mg, quatro vezes ao dia, a cada 6 horas, ou segundo critério médico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

É comum ocorrer cefaleia vascular, que pode tornar-se intensa e persistente. A cefaleia é geralmente aliviada pelo uso de analgésicos adequados, ou pela redução temporária da dose do medicamento, e tende a desaparecer após as primeiras duas semanas de uso do medicamento.

Pode ocorrer vasodilatação cutânea com eritema.

Episódios passageiros de vertigem e fraqueza, além de outros sinais de isquemia cerebral, associados à hipotensão postural, podem ocorrer ocasionalmente. Alguns indivíduos podem apresentar sensibilidade acentuada aos efeitos hipotensores dos nitratos, mesmo com a dose terapêutica usual. Reações intensas como náusea, vômito, fraqueza, insônia, palidez, sudorese e choque podem ocorrer. Em tais pessoas, o álcool pode intensificar estes efeitos. Medidas que facilitem o retorno venoso (por exemplo, cabeça baixa ou posição de Trendelenburg, respiração profunda, movimento das extremidades) geralmente revertem estes sintomas. Pode ocorrer ocasionalmente erupção cutânea e/ou dermatite esfoliativa.

As reações adversas podem ser observadas nas seguintes frequências:

Reações muito comuns (>1/10): vermelhidão na pele, cefaleias, enjoos, nervosismo, hipotensão ortostática, taquiarritmia e vômito.

Reações incomuns (> 1/1.000 e <1/100): síncope, aumento de angina e hipertensão.

Reação muito rara (< 1/10.000): metemoglobinemia.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Os sintomas de superdosagem com nitratos incluem: queda imediata da pressão arterial; cefaleia persistente e latejante; vertigem; palpitação; distúrbios visuais; eritema e sudorese (em seguida, a pele torna-se fria e cianótica); náusea e vômito (possivelmente com cólica e mesmo diarreia sanguinolenta); síncope (especialmente na posição ereta); metemoglobinemia com cianose e anóxia; hiperpneia inicial, dispneia e respiração lenta; pulsação lenta (dicrótica e intermitente); parada cardíaca; aumento da pressão intracranial com sintomas de confusão e febre moderada; paralisia e coma seguidos por convulsões clônicas e possivelmente morte devido a colapso circulatório.

A dose da droga que está associada aos sintomas da superdosagem ou que é ameaçadora para a vida não é conhecida. A DL₅₀ oral aguda de dinitrato de isossorbida em ratos foi determinada ser aproximadamente 1.100 mg/kg de peso corporal. Estes estudos em animais indicam que seria necessária 500 vezes a dose terapêutica usual, para produzir tais sintomas tóxicos no homem. Não se sabe se a droga é dialisável.

Sugere-se o seguinte tratamento na superdosagem:

Remover rapidamente o material ingerido, através de lavagem gástrica, caso a ingestão seja recente e o paciente esteja consciente.

Manter o paciente deitado na posição de choque e confortavelmente aquecido.

Movimentos passivos das extremidades podem ajudar o retorno venoso. Caso necessário, deve-se administrar oxigênio e proceder a respiração artificial. Caso ocorra metemoglobinemia, administrar intravenosamente solução de azul de metileno a 1% de 1 a 2 mg/kg de peso corporal.

A epinefrina é ineficaz na reversão de casos de hipotensão severa associada à superdosagem. Portanto, a epinefrina e os compostos a ela relacionados são contraindicados nesta situação.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS-1.3569.0015

Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho

CRF-SP nº 22.883

Registrado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP – CEP: 13186-901
CNPJ: 00.923.140/0001-31
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado e embalado por: **EMS S/A**
Hortolândia/SP

Ou

Fabricado por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**
Manaus/AM

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



bula-prof-009409-SIG-v0

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/08/2013	0691534/13-5	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Embalagens contendo 15, 30, 90 (EMB FRAC), 100 (EMB FRAC) ou 120 (EMB FRAC) comprimidos.
27/06/2014	0505181/14-9	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula	26/03/2014	0222610/14-3	(10251) – SIMILAR – Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise	26/05/2014	Dizeres legais	VP/VPS	Embalagens contendo 15, 30, 90 (EMB FRAC), 100 (EMB FRAC) ou 120 (EMB FRAC) comprimidos.
01/09/2016	2243721/16-5	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula	13/06/2016	1916553/16-6	(10250) – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise	15/08/2016	- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO - DIZERES LEGAIS	VP	Comprimidos sublinguais de 5 mg em embalagens contendo 30, 90, 120, 450 e 500 unidades. Comprimidos sublinguais de 10 mg em embalagens contendo 30, 100 ou 120 unidades.
							- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - POSOLOGIA E MODO DE USAR - DIZERES LEGAIS	VPS	

16/12/2016	2609690/16-1	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula	29/08/2016	2234297/16-4	(10250) – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise	28/11/2016	Dizeres legais	VP/VPS	Comprimidos sublinguais de 5 mg em embalagens contendo 30, 90, 120, 450 e 500 unidades. Comprimidos sublinguais de 10 mg em embalagens contendo 30, 100 ou 120 unidades.
17/04/2021	1469153/21-1	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimido de 10 mg. Embalagem contendo 30, 100* ou 120* unidades. *Embalagem fracionável Comprimido sublingual de 5 mg. Embalagem contendo 30, 90*, 120*, 450 ** ou 500** unidades. *Embalagem fracionável ** Embalagem hospitalar
-	-	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido de 10 mg. Embalagem contendo 30, 100* ou 120* unidades. *Embalagem fracionável Comprimido sublingual de 5 mg. Embalagem contendo

									30, 90*, 120*, 450** ou 500** unidades. *Embalagem fracionável ** Embalagem hospitalar
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---