



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

14232

BUENOS AIRES, 29 DIC. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013797-16-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos, para el producto ISORDIL / DINITRATO DE ISOSORBIDA, forma farmacéutica y composición: COMPRIMIDOS SUBLINGUALES, DINITRATO DE ISOSORBIDA 5 mg, autorizado por el Certificado N° 33.179.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 86 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

SP
51



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

14232

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 48 a 73, desglosándose de fojas 48 a 56, para la Especialidad Medicinal denominada ISORDIL / DINITRATO DE ISOSORBIDA, forma farmacéutica y composición: COMPRIMIDOS SUBLINGUALES, DINITRATO DE ISOSORBIDA 5 mg, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 33.179 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente disposición.

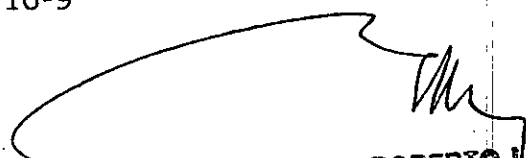
ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-013797-16-9

DISPOSICIÓN N°

ji

14232₂


Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO
ISORDIL, DINITRATO DE ISOSORBIDA

PÁGINA 1 de 9



PROYECTO DE PROSPECTO

Isordil

Dinitrato de isosorbida

Comprimidos sublinguales

Venta Bajo Receta

14232

29 DIC. 2016

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada comprimido sublingual de 5 mg contiene:

Dinitrato de isosorbida 5 mg.

Excipientes: Lactosa, almidón de maíz, celulosa, anhídrido silícico coloidal, estearato de magnesio, laca de eritrosina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Relajación de la musculatura lisa vascular, dilatación de las arterias coronarias, dilatación venosa con disminución del retorno venoso y del llenado ventricular (precarga) y disminución de la resistencia arteriolar periférica (postcarga).

INDICACIONES

El dinitrato de isosorbida está indicado para la prevención de la angina de pecho debida a enfermedad de las arterias coronarias. El comienzo de acción del dinitrato de isosorbida oral no es lo suficientemente rápido para que este fármaco sea utilizado en el tratamiento del episodio anginoso agudo.

Debido a que su comienzo de acción es más lento que la nitroglicerina sublingual, el dinitrato de isosorbida sublingual no es la droga de primera elección para el tratamiento del episodio anginoso agudo.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

LLD_Arg_Phi(PRL)_26Aug2016_v1

M. CECILIA DEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



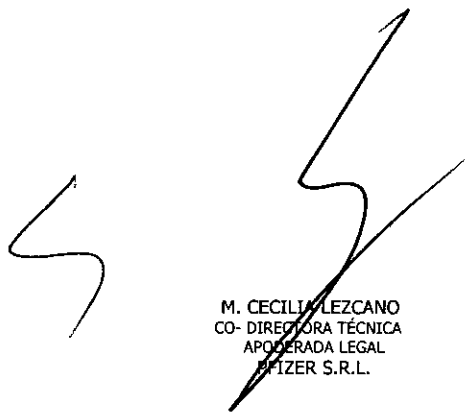
La principal acción farmacológica del dinitrato de isosorbida se basa en la dilatación de la musculatura lisa vascular con la consecuente dilatación de venas y arterias periféricas, especialmente las primeras. La dilatación venosa promueve acumulación periférica de sangre disminuyendo así el retorno venoso al corazón, reduciendo de este modo la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo, y la presión de enclavamiento capilar pulmonar. La relajación arteriolar reduce la resistencia vascular sistémica, la presión arterial sistólica y la presión arterial media. Además produce dilatación de las arterias coronarias. La importancia relativa de la reducción de la pre y post carga y de la dilatación coronaria permanecen aún sin dilucidar.

Los regímenes de dosis para las drogas de uso crónico más utilizados fueron establecidos para que las concentraciones plasmáticas se mantengan a lo largo del tiempo en niveles superiores a las concentraciones efectivas mínimas. Esta estrategia es inapropiada para los nitratos orgánicos. Muchos ensayos clínicos bien controlados se desarrollaron para evaluar la eficacia antianginosa de los nitratos liberados en forma continua. En la mayoría de estos ensayos, las drogas activas no fueron superiores en efectividad al placebo después de 24 horas (o menos) de terapia continua. No se obtuvieron resultados satisfactorios cuando se intentó reducir la tolerancia a nitratos administrando dosis sucesivas, superiores a los niveles de aquellas que se administran en el episodio agudo. Sólo después que los nitratos han estado ausentes del organismo durante varias horas, estos recuperaron su eficacia antianginosa.

FARMACOCINÉTICA

Comprimidos orales: la absorción del dinitrato de isosorbida, por vía oral es casi completa, pero su biodisponibilidad es muy variable (10 al 90%) debido a un primer pasaje hepático importante. Los máximos niveles séricos se alcanzan aproximadamente a la hora de su ingestión. La biodisponibilidad promedio del dinitrato de isosorbida es del 25%; la mayoría de los estudios han mostrado un incremento progresivo en la biodisponibilidad durante la terapia crónica.

LLD_Arg_Phi(PRL)_26Aug2016_v1



M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



Una vez absorbido, el volumen de distribución del dinitrato de isosorbida es de 2 a 4 l/kg, y su clearance es de 2 a 4 l/minuto, así la vida media del dinitrato de isosorbida en suero es de alrededor de una hora. Dado que el clearance excede el flujo sanguíneo hepático, debe producirse un considerable metabolismo extra hepático. El clearance es afectado primariamente por dinitración a 2-mononitrato (15 a 25 %) y a 5-mononitrato (75 a 85 %). Ambos metabolitos tienen actividad biológica, especialmente el 5-mononitrato. Con una vida media superior a las cinco horas, el 5-mononitrato es eliminado del suero por dinitración a isosorbida, glucuronización a glucuronato de 5-mononitrato y dinitración e hidratación a sorbitol. El 2-mononitrato ha sido menos estudiado, pero parece que participa de los mismos pasos metabólicos, con una vida media de alrededor de 2 horas. El intervalo libre entre dosis adecuado para evitar la tolerancia a los nitratos orgánicos no ha sido bien definido. Los estudios con nitroglicerina (un nitrato orgánico con una vida media muy corta) han demostrado que un intervalo libre entre dosis de 10 a 12 horas es por lo general suficiente para minimizar la tolerancia.

Comprimidos sublinguales: la biodisponibilidad del dinitrato de isosorbida después de una dosis única es del 40 al 50%. No existen reportes de estudios farmacocinéticos con dosis múltiples de dinitrato de isosorbida sublingual. Los niveles séricos máximos del dinitrato de isosorbida sublingual se alcanzan luego de 10 a 15 minutos de haberse administrado la dosis.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Estudios con dosis múltiples con dinitrato de isosorbida han demostrado que el mantenimiento de niveles plasmáticos terapéuticos en forma continúa durante 24 horas produjeron el desarrollo de tolerancia refractaria. Cada régimen de dosis de Isordil comprimidos debe ser administrado con un intervalo libre de al menos 14 horas de fármaco en procura de minimizar el desarrollo de esta tolerancia.

Comprimidos: Debe ser administrada la menor dosis posible para obtener el efecto clínico deseado. La dosis de comienzo es de 5 a 20 mg dos a tres veces por día. Para la terapia de

LLD_Arg_Phi(PRL)_26Aug2016_v1

M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ABOGERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

mantenimiento se recomiendan 10 a 40 mg dos a tres veces por día. Algunos pacientes pueden requerir dosis mayores. En procura de minimizar la tolerancia es recomendable un intervalo libre de fármaco de al menos 14 horas. El intervalo óptimo puede variar con cada paciente y cada régimen de dosificación.

Comprimidos sublinguales: Si un paciente va a desarrollar una actividad que pudiera ocasionarle angina de pecho deberá tomar un comprimido sublingual de Isordil (2,5 a 5 mg) 15 minutos antes de comenzar su actividad. Los comprimidos sublinguales de Isordil pueden ser utilizados para tratar los episodios anginosos agudos pero su uso está recomendado sólo en aquellos pacientes que no han respondido a la nitroglicerina sublingual.

CONTRAINDICACIONES

Isordil está contraindicado en los casos de hipersensibilidad o idiosincrasia al dinitrato de isosorbida o a los compuestos relacionados con éste. No utilizar dinitrato de isosorbida en pacientes que están siendo tratados con estimuladores de la guanilato ciclasa soluble (GC), como por ejemplo riociguat. El uso concomitante podría potenciar el efecto hipotensivo del estimulador GC.

ADVERTENCIAS

"Este medicamento contiene eritrosina como colorante".

Tal como sucede con otros vasodilatadores, en los pacientes sensibles, Isordil puede causar efectos secundarios paradójicos que pueden aumentar la isquemia y pueden, incluso, derivar en un daño miocárdico y en una insuficiencia cardíaca congestiva. Si se decide utilizar nitratos orgánicos en la etapa inicial de un infarto, deberá hacerse un control hemodinámico y una evaluación clínica frecuente, teniendo en cuenta los efectos nocivos que puede producir la hipotensión.

Sildenafil puede aumentar el efecto vasodilatador de los nitratos tales como los que componen Isordil originando una hipotensión severa. No se han determinado las medidas preventivas para estos casos, pero se sugiere ante la eventualidad de una hipotensión que el paciente sea tratado tal como se indica en SOBREDOSIS.

LLD_Arg_Phi(PRL)_26Aug2016_v1

M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

**PRECAUCIONES**

Aun con pequeñas dosis de Isordil puede producirse una respuesta hipotensiva marcada, especialmente cuando el paciente se encuentra en posición de pie. La hipotensión inducida por los nitratos puede verse acompañada por una bradicardia paradójica o una intensificación de la angina de pecho. La droga debe utilizarse con precaución en pacientes que puedan presentar una depleción del volumen sanguíneo producida por la administración de diuréticos o bien en pacientes con una presión arterial sistólica baja (por ejemplo, por debajo de los 90 mmHg).

En pacientes con insuficiencia cardíaca, aguda o crónica, la presión capilar pulmonar no deberá descender por debajo de los 15 mmHg. Tampoco deberá descender la presión sistólica por debajo de los niveles fisiológicos en los pacientes normales o hipertensos. Deberán mantenerse los niveles de la presión sistólica en pacientes con una hipotensión preexistente que oscile entre los 90 y los 100 mmHg.


Se ha registrado hipotensión ortostática y sintomática marcada con la administración de antagonistas del calcio y nitratos orgánicos en forma combinada. En este caso se hará necesario un ajuste en la dosificación de ambos agentes.

El tratamiento con nitratos puede agravar la angina producida por una miocardiopatía hipertrófica.

Puede aparecer tolerancia al dinitrato de isosorbida y tolerancia cruzada a otros nitratos y nitritos. No se ha determinado aún la importancia que puede tener el desarrollo de tolerancia durante el uso adecuado de Isordil en el control de pacientes con angina de pecho.

En estudios clínicos realizados en pacientes con angina, se ha registrado, inmediatamente después de la suspensión de los nitratos, una mayor frecuencia en los episodios de angina, así como también en el rebote de los efectos hemodinámicos. Consecuentemente, parecería prudente suspender el dinitrato de isosorbida en forma gradual y no discontinuar la droga repentinamente.

LLD_Arg_Phi(PRL)_26Aug2016_v1



M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



Interacciones de drogas: Los nitratos pueden producir hipotensión como resultado de una vasodilatación periférica y el alcohol puede potenciar este efecto. Consecuentemente, los pacientes deberán estar advertidos al respecto.

Debe controlarse a los pacientes que reciben drogas antihipertensivas, bloqueantes beta adrenérgicos o fenotiazinas conjuntamente con los nitratos, ya que pueden producirse efectos hipotensores aditivos.

Riociguat: ver CONTRAINDICACIONES

Embarazo: Se ha demostrado que en animales, el dinitrato de isosorbida produce un aumento de la embriotoxicidad en relación con la dosis. No se han realizado estudios suficientes ni bien controlados en mujeres embarazadas. Isordil será utilizado durante el embarazo sólo en aquellos casos en que el beneficio esperado justifique el riesgo potencial para el feto.

Lactancia: Hasta el momento, no se sabe si Isordil se excreta en la leche materna. Dado que son muchas las drogas que lo hacen, deberá tomarse la decisión de discontinuar Isordil o de suspender la lactancia, según la importancia que la droga pueda representar para la madre y el riesgo potencial para el niño.

Pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Isordil en los niños.

Geriatría: Los estudios clínicos con Isordil sublingual no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si estos pacientes respondían en forma diferente que pacientes más jóvenes. Otras comunicaciones clínicas no han identificado diferencias de respuesta entre pacientes más jóvenes que en pacientes más ancianos.

En general, la selección de la dosis para ancianos deberá hacerse con precaución, usualmente comenzando con la dosis más baja relacionándose a la alta frecuencia de disminución de la función hepática, renal y cardíaca y de otras posibles enfermedades o medicaciones concomitantes.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas al dinitrato de isosorbida son por lo general dosis dependiente y, en casi todos los casos estas reacciones son resultado de la actividad vasodilatadora del

LLD_Arg_Phi(PRL)_26Aug2016_v1

M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
PODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



dinitrato de isosorbida. El dolor de cabeza a veces severo, es el más común de los efectos adversos notificados. El dolor de cabeza puede aparecer con cada dosis y especialmente en aquellos pacientes que reciben dosis altas. Pueden ocurrir además episodios transitorios de sensación de vahídos relacionado con los cambios en la presión arterial. La hipotensión a pesar de que ocurre infrecuentemente, puede ser lo suficientemente severa en algunos pacientes como para demandar la discontinuación de la terapia.

El síncope, la angina progresiva y la hipertensión han sido notificadas, pero son poco comunes.

Es extremadamente raro que los nitratos orgánicos a las dosis habituales causen metahemoglobinemia en pacientes aparentemente normales.


SOBREDOSIS

Efectos hemodinámicos: los efectos deletéreos de la sobredosis del dinitrato de isosorbida, son generalmente resultado de la capacidad del dinitrato de isosorbida para inducir vasodilatación, acumulación sanguínea venosa, reducir el gasto cardíaco y la hipotensión. Estos cambios hemodinámicos pueden tener variadas manifestaciones, incluyendo incremento de la presión intracraneal acompañada de alguna de las siguientes manifestaciones: dolor de cabeza persistente y punzante, confusión y fiebre moderada, vértigo, palpitaciones, alteraciones visuales, náuseas y vómitos (posiblemente acompañada de cólico y diarrea sanguinolenta), síncope (especialmente en bipedestación), falta de aire y disnea, seguido posteriormente por esfuerzos ventilatorios reducidos, diaforesis, con la piel caliente o fría y húmeda, bloqueo cardíaco y bradicardia, parálisis, coma, convulsiones y muerte.

Los análisis de laboratorio para determinar los niveles séricos del dinitrato de isosorbida y sus metabolitos no están difundidos ampliamente, y tales determinaciones no tienen una función establecida en el manejo de las sobredosis de dinitrato de isosorbida.

No se conoce un antagonista específico para los efectos vasodilatadores del mononitrato de isosorbida y ningún tratamiento de la sobredosis ha sido sometido a estudios controlados. Debido a que la hipotensión asociada con la sobredosis del mononitrato de

LLD_Arg_Phi(PRL)_26Aug2016_v1



M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



isosorbida es el resultado de la venodilatación y la hipovolemia arterial, una conducta terapéutica prudente, debería orientarse al incremento de la volemia. La elevación de miembros inferiores puede ser suficiente pero, a veces es necesaria la infusión intravenosa de sustancias salinas.

El uso de epinefrina u otros vasoconstrictores arteriales ha demostrado ser más perjudicial que beneficioso.

En pacientes con enfermedad renal o insuficiencia cardíaca congestiva, la expansión de volumen puede ser riesgosa. En este tipo de pacientes, el tratamiento de la sobredosis de dinitrato de isosorbida puede ser dificultoso y requerir monitoreo invasivo.

Metahemoglobinemia: los iones nitratos liberados durante el metabolismo del dinitrato de isosorbida pueden oxidar la hemoglobina a metahemoglobina. Incluso en pacientes sin actividad del citocromo b₅ reductasa, y aun asumiendo que las fracciones nitrato del dinitrato de isosorbida se encuentran involucrados en la oxidación de la hemoglobina, se necesita alrededor de 1mg/kg de dinitrato de isosorbida antes de que estos pacientes manifiesten una metahemoglobinemia significativa (> o < al 10%). En pacientes con actividad normal de la reductasa se necesitarían grandes cantidades de isosorbida para producir una metahemoglobinemia significativa. Los niveles de metahemoglobinemia pueden ser determinados por la mayoría de los laboratorios clínicos. El diagnóstico de metahemoglobinemia debe ser sospechado en pacientes que muestran signos de deterioro de la liberación de oxígeno a pesar de un gasto cardíaco y una presión parcial de oxígeno arterial adecuados. Clásicamente la sangre metahemoglobinémica se describe de color marrón que no cambia al ser expuesta al aire ambiental.


Cuando se diagnostica metahemoglobinemia el tratamiento de elección es 1-2 mg/kg de azul de metileno intravenoso.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

LLD_Arg_Phi(PRL)_26Aug2016_v1



M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

14232

PÁGINA 9 de 9



PROYECTO DE PROSPECTO
ISORDIL, DINITRATO DE ISOSORBIDA

Hospital de Pediatría Pedro Elizalde (ex Casa Cuna): (011) 4300-2115

Hospital de Pediatría "Dr. Garrahan": (011) 4943-1455

CONSERVESE A TEMPERATURA AMBIENTE

PROTÉJASE DE LA LUZ

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento

PRESENTACIÓN

Isordil 5 mg, comprimidos de administración sublingual, se presenta en envases con 25 y 50 comprimidos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 33.179

Pfizer S.R.L., Carlos Berg 3669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.


Directora Técnica: Sandra B. Maza - Farmacéutica

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788 7000

FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN: ../../....

LPD: 26/Ago/2016

LLD_Arg_Phi(PRL)_26Aug2016_v1



M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.