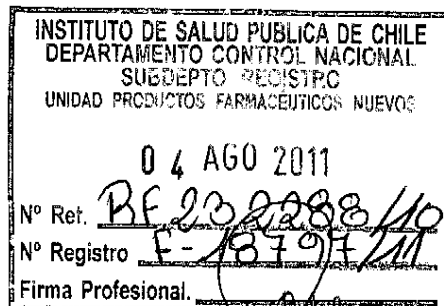


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ISMO RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 40 mg

Ismo® 20
Ismo® retard

**1. Nombre del medicamento**~~Ismo® 20, 20 mg comprimidos~~Ismo® retard, ~~40 mg~~ comprimidos de liberación prolongada **40 mg****2. Composición cualitativa y cuantitativa**~~Ismo® 20, comprimidos:~~~~1 comprimido contiene 20 mg de mononitrato de isosorbide.~~~~Contiene lactosa.~~

Ismo® retard, comprimidos de liberación prolongada

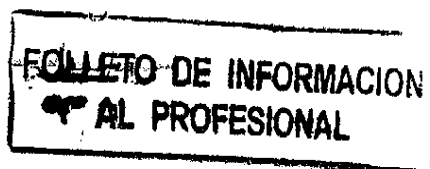
1 comprimido de liberación prolongada contiene 40 mg de mononitrato de isosorbide.

Contiene jarabe de glucosa, lactosa y sacarosa.

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. Forma farmacéutica~~Ismo® 20, comprimidos~~

Ismo® retard: comprimidos de liberación prolongada

**4. Informaciones clínicas****4.1 Indicaciones terapéuticas**

- **Profilaxis y tratamiento de la angina de pecho**
~~Profilaxis y tratamiento a largo plazo de la angina de pecho~~

4.2 Posología y forma de administración*Recomendaciones de dosificación:***Para Ismo® 20, comprimidos:**~~Salvo indicación en contrario:~~~~1 comprimido de 20 Ismo® se toma dos veces al día (equivalente a 40 mg de mononitrato de isosorbide).~~~~Para los pacientes con mayores requerimientos de nitrato, la dosis puede ser aumentada a 1 comprimido tres veces al día (equivalente a 3 x 20 mg mononitrato de isosorbide).~~

Ref.: RF232288/10

Reg. I.S.P. N° F-18797/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ISMO RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 40 mg**

~~Para la titulación, un incremento gradual de la dosis se recomienda, a fin de reducir o evitar los dolores de cabeza que pueden ocurrir (véase la sección "4.8 Efectos indeseables").~~

Para Ismo® retard comprimidos de liberación prolongada

Salvo indicación en contrario:

1 Ismo® retard comprimido de liberación prolongada se toma una vez al día (equivalente a 40 mg de mononitrato de isosorbide).

Para los pacientes con mayores requerimientos de nitrato, la dosis puede ser aumentada a ~~una~~ **dos** Ismo® retard comprimidos de liberación prolongada ~~dos veces~~ **una vez** al día (equivalente a 80 mg de mononitrato de isosorbide).

Para prevenir o reducir el posible dolor de cabeza, se recomienda comenzar el tratamiento con dosis bajas de isosorbida mononitrato comprimidos de liberación convencional de 20 mg y puede incrementarse hasta llegar al nivel deseado antes de ser transferido a Ismo Retard 40 mg.

~~Con un régimen diario de 2 x 1 comprimidos de liberación prolongada (equivalente a 80 mg de mononitrato de isosorbide), para que el medicamento llegue a su pleno efecto, la segunda dosis debe tomarse a más tardar 6 horas después de la primera dosis.~~

Método y duración de la administración:

Los comprimidos / tabletas de liberación prolongada debe tomarse en su conjunto (no masticar) con suficiente líquido (por ejemplo, un vaso de agua).

El tratamiento debe iniciarse con una dosis baja y poco a poco incrementada hasta el nivel requerido.

Duración de uso es decidida por el médico tratante. Cualquier interrupción del tratamiento con Ismo® 20/Ismo® retard debe ser gradual y no abrupta, como fenómeno de rebote no puede ser excluidas.

4.3 Contraindicaciones

Mononitrato de isosorbide no debe utilizarse en casos de:

- Hipersensibilidad al mononitrato de isosorbide (el principio activo), otros compuestos de nitrato o de cualquiera de los excipientes
- Insuficiencia circulatoria aguda (shock, colapso circulatorio)
- Shock cardiogénico, a menos que una presión suficientemente alta de fin de diástole del ventrículo izquierdo está asegurada por contrapulsación intra-aórtica o medicamentos inotrópicos positivos
- Marcada hipotensión (presión arterial sistólica por debajo de 90 mmHg)
- El consumo concomitante de inhibidores de phosphodi-5-esterasa, por ejemplo, sildenafil, ya que, en este caso, un efecto hipotensor considerable puede ocurrir.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ISMO RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 40 mg

4.4 Advertencias y precauciones para su uso

Advertencias:

Ninguno

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Precauciones de empleo:

Mononitrato de isosorbide sólo podrán utilizarse con precaución en los siguientes casos:

- Cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, pericarditis constrictiva y taponamiento pericardico
- Bajo la presión de llenado, por ejemplo, en los casos de infarto agudo de miocardio, alteración de la función ventricular izquierda (insuficiencia cardíaca izquierda). Cualquier caída de la presión arterial por debajo de 90 mmHg sistólica se debe evitar
- Estenosis aórtica y / o mitral
- La susceptibilidad a la desregulación circulatoria ortostática
- Trastornos asociados con el aumento de la presión intracraneal (hasta la fecha, cualquier nuevo aumento de presión sólo se ha observado con dosis altas de la administración intravenosa de nitroglicerina).

Ismo no es adecuado para el tratamiento de ataques agudos de angina de pecho o infarto agudo de miocardio.

Debido a su acción farmacológica (inhibición de la degradación del cGMP), inhibidores de la fosfodiesterasa-5 incluye sildenafil potenciar el efecto hipotensor de nitratos y otros dadores de NO, lo que puede conducir a una hipotensión grave y a menudo resistente a la terapia.

El uso de inhibidores de la fosfodiesterasa-5 durante el tratamiento con Ismo, es contraindicado. Los pacientes deben ser informados acerca de esta interacción potencialmente peligrosa para la vida. Si el inhibidor de la fosfodiesterasa-5 ya se ha tomado, la ingesta de mononitrato isosorbide en las próximas 24 horas está contraindicada.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de absorción de glucosa-galactosa no deben tomar ~~Ismo@-20~~ y Ismo@ retard.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar Ismo@ retard.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, mala absorción de glucosa-galactosa o deficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar Ismo@ retard.

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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las siguientes interacciones de este medicamento deben ser consideradas:

La ingesta concomitante de otros vasodilatadores, antihipertensivos, inhibidores de la ACE, beta-bloqueadores, antagonistas del calcio, diuréticos, neurolépticos o antidepresivos tricíclicos y el alcohol pueden potenciar el efecto antihipertensivo de ~~Ismo@-20~~ e Ismo@ retard.

Esto se aplica particularmente a la utilización concomitante con inhibidores de la fosfodiesterasa-5,

Ref.: RF232288/10

Reg. I.S.P. N° F-18797/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ISMO RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 40 mg**

por ejemplo, sildenafil (ver sección "4.3 Contraindicaciones").

Con el uso concomitante de dihidroergotamina, Ismo puede conducir a un aumento en el nivel DHE y por lo tanto potenciar su efecto hipertensivo.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

Por razones especiales de precaución, Ismo sólo debería tomarse durante el embarazo mediante una instrucción expresa de un médico, ya que no existen datos suficientes sobre la utilización de Ismo en mujeres embarazadas. Estudios en animales no han revelado ninguna evidencia de ningún daño embriofetal (ver sección 5.3 "Datos preclínicos de seguridad").

Lactancia

Por razones especiales de precaución, Ismo sólo debe tomarse durante la lactancia mediante una instrucción expresa de un médico, ya que no hay suficiente experiencia con el uso en mujeres lactantes y no se sabe si Ismo pasa a la leche materna. Si Ismo se toma durante la lactancia, es necesaria la vigilancia por los posibles efectos de la droga en el bebé.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Incluso cuando se utiliza según las instrucciones, este medicamento puede alterar la capacidad de respuesta de tal manera que la capacidad de manejar, usar maquinaria o la capacidad de realizar tareas peligrosas se ve reducida. Esto se aplica particularmente al inicio del tratamiento, siempre que haya un aumento de la dosis o el cambio en la medicación y en la interacción con el alcohol.

4.8 Reacciones adversas

Las siguientes categorías se usan cuando se indica la frecuencia de efectos indeseable:

Muy frecuentes ($\geq 1 / 10$)

Frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $<1 / 10$)

Poco frecuentes ($\geq 1 / 1,000$ y $<1 / 100$)

Raras ($\geq 1 / 10,000$ y $<1 / 1,000$)

Muy raros ($<1 / 10,000$)

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede ser estimada con los datos disponibles)



Sistema nervioso central

Muy frecuente: Al inicio del tratamiento, dolor de cabeza ("dolor de cabeza inducido por nitrato") puede ocurrir, que - basándose en la experiencia - en su mayoría se resuelve después de unos días de la ingesta continuada. Cuando se administra Ismo® 20 comprimidos, la frecuencia y la intensidad de los dolores de cabeza se pueden reducir en la mayoría de los casos mediante una valoración progresiva de la dosis inicial (ver sección 4.2 "Posología y forma de administración").

Sistema cardiovascular

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ISMO RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 40 mg**

Frecuentes: Durante el uso inicial - pero también por incremento de la dosis - una caída de la presión arterial y / o hipotensión ortostática se han observado, que podrá ir acompañado de un aumento reflejo de la frecuencia del pulso y el estupor, así como sensaciones de vértigo y debilidad. Estos síntomas generalmente se alejan durante el tratamiento.

Poco frecuentes: una fuerte caída en los síntomas de presión arterial con la exacerbación de la angina de pecho se ha observado, así como los estados de colapso, a veces con bradiarritmias y síncope.

Piel

Poco frecuentes: eritema transitorio (de color) y reacciones alérgicas de la piel se han observado. Muy raras: puede ocurrir dermatitis exfoliativa.

Componentes sanguíneos

La formación de metahemoglobina puede ocurrir, especialmente en pacientes con deficiencia de metahemoglobina reductasa o en pacientes con deficiencia de diaforasa y con estructura de la hemoglobina anormal.

Otros

Poco frecuentes: se han observado náuseas y/o vómitos.

Se ha descrito desarrollo de la tolerancia y aparición de tolerancia cruzada con otros compuestos con nitrógeno. Con el fin de evitar cualquier atenuación o pérdida del efecto, los regímenes de alta dosificación continua deben ser evitados.

Nota:

Durante la administración de Ismo, hipoxemia transitoria puede ocurrir debido a una redistribución relativa del flujo sanguíneo en las zonas hipoventiladas alveolares, lo que puede precipitar la hipoxia miocárdica en pacientes con enfermedad coronaria.

Incremento de la dosis y / o cambios en el intervalo de dosificación puede dar lugar a una atenuación o pérdida del efecto.

4.9 Sobredosis

a) Los síntomas de sobredosis

Una caída en la presión arterial con una desregulación ortostática, taquicardia refleja y cefalea, astenia, mareos, estupor, rubor, náuseas, vómitos y diarrea.

En dosis altas (más de 20 mg / kg de peso corporal), formación de metahemoglobina, cianosis, disnea y taquipnea se puede esperar, como resultado del ion nitrito formado cuando ISMN se degrada.

En dosis muy altas, aumento de la presión intracraneal con síntomas cerebrales pueden ocurrir.

En los casos de sobredosis crónica, un aumento de los niveles de metahemoglobina se han medido, la relevancia clínica de los cuales se debate.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF232288/10

Reg. I.S.P. N° F-18797/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ISMO RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 40 mg**

b) Medidas para el tratamiento de una sobredosis

Además de los procedimientos generales, tales como el lavado gástrico y mantener al paciente horizontal con las piernas levantadas, los parámetros vitales deben ser monitoreados, en condiciones de cuidados intensivos y corregidos en caso necesario.

En caso de hipotensión marcada y/o shock, la reposición del volumen se debe administrar, en casos excepcionales, la noradrenalina y/o la dopamina pueden ser infundidos como terapia circulatoria. La administración de adrenalina y otras sustancias relacionadas está contraindicada.

Para metahemoglobinemia, los antídotos siguientes están disponibles, dependiendo del grado de severidad:

1. Vitamina C:
1 g PO o, como la sal de sodio, IV.
2. Azul de metileno:
Hasta 50 ml de una solución al 1% de azul de metileno IV
3. Azul de toluidina:
Inicialmente, 2 a 4 mg / kg de peso corporal, estrictamente por vía intravenosa; en caso necesario, la administración de 2 mg / kg de peso corporal puede repetir varias veces a intervalos de 1 hora.
4. La terapia de oxígeno, la hemodiálisis, transfusión de intercambios.

5. Propiedades farmacológicas

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: mononitrato isosorbide,

Código ATC: C01D A14

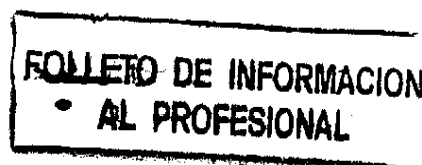
Modo de acción

Mononitrato de isosorbide tiene un efecto relajador sobre la musculatura lisa vascular y provoca vasodilatación.

En este sentido, los vasos capilares de la capacitancia de las arterias principales y en particular secciones de las arterias coronarias que son todavía sensibles son más afectados que los vasos de resistencia. Vasodilatación en el torrente sanguíneo conduce a un aumento de la capacidad venosa ("pooling"), el flujo sanguíneo hacia el corazón se reduce y volúmenes del ventrículo y las presiones de llenado se reducen ("pre-carga" de reducción).

El radio más pequeño ventricular y la tensión sistólica menor de pared reducidos requerimientos energéticos del miocardio y las necesidades de O₂.

La disminución de la presión de llenado cardíaco promueve la perfusión de las capas de la pared



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ISMO RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 40 mg

subendocárdica amenazada por la isquemia, el movimiento regional de la pared y las fracciones de eyección se puede mejorar.

La dilatación de las arterias principales pericárdicas lleva a una disminución en ambos sistémica (poscarga "reducción") y la resistencia a la eyección pulmonar.

Mononitrato de isosorbide causa relajación de los músculos bronquiales, del tracto urinario inferior y los músculos de la vesícula biliar, vía biliar, esófago, intestino delgado y colon, incluyendo músculos de los esfínteres.

A nivel molecular, los nitratos probablemente actúan en la formación de nitrógeno (NO) y monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), que es considerado como un mediador de la relajación.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral, mononitrato isosorbide se absorbe rápida y completamente. La disponibilidad sistémica es 90 a 100%. Mononitrato de isosorbide se metaboliza casi por completo en el hígado. Los metabolitos formados son inactivos.

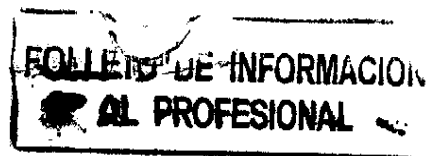
La vida media plasmática es de 4 - 5 horas. Mononitrato de isosorbide se excreta casi exclusivamente en la forma de sus metabolitos por vía renal. Sólo aproximadamente el 2% se eliminan por vía renal en forma inalterada.

Los estudios de biodisponibilidad (realizados en 1981 y 1969) en 12 y 20 sujetos, respectivamente, dieron las siguientes características farmacocinéticas (valores promedio \pm desviación estándar)

Parameters	20 mg ISMN IV infusion over 60 min. n = 11	Ismo® 20 20 mg ISMN n = 20	Ismo® retard 40 mg ISMN n = 12
Peak plasma concentration (C_{max}) [ng/ml]	452.0 \pm 88.8	480.6 \pm 101.0	510.0 \pm 70.0
Time to peak plasma concentration (t_{max}) [h]	1.0 \pm 0.0	1.2 \pm 0.5	3.6 \pm 0.57
Area under the concentration-time curve (AUC) [ng/ml h]	2988 \pm 551	3054 \pm 806	4954 \pm 776

Serum concentration of ISMN following intake of 1 ~~Ismo® 20~~ tablet (20 mg ISMN); n = 20

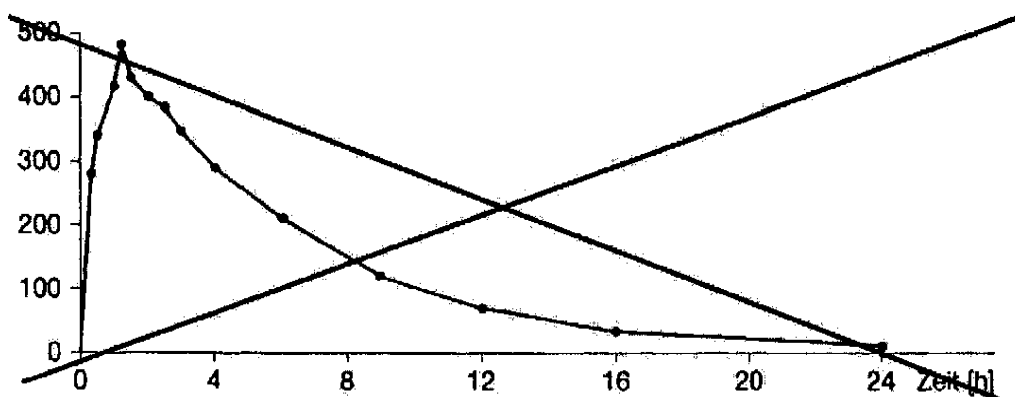
~~[ng/ml]~~



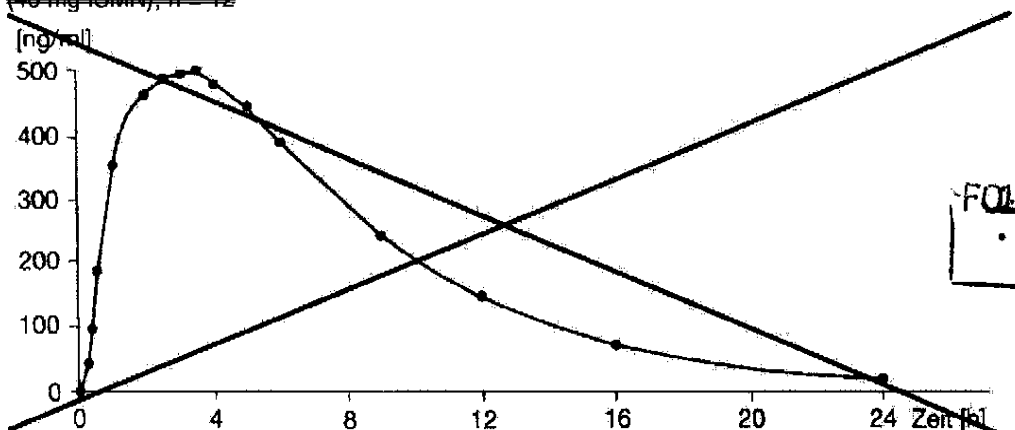
Ref.: RF232288/10

Reg. I.S.P. N° F-18797/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ISMO RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 40 mg



Serum concentration of ISMN following intake of 1 Ismo retard prolonged-release tablet (40 mg ISMN); n = 12



[Zeit = time]

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Tolerancia

A pesar de una dosis constante en los niveles de nitrato constante, una disminución de la eficacia se ha observado. Cualquier tolerancia existente se resuelve dentro de 24 horas al suspender la terapia.

No se observó desarrollo de tolerancia con la administración intermitente análoga.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

a) Toxicidad crónica

Estudios de toxicidad crónica en ratas no revelaron evidencias de efectos tóxicos. Tras la administración oral diaria de 191 mg / kg isosorbide mononitrato en un período de 43 días, un aumento de 2,6% encima del valor inicial en el nivel de metahemoglobina se midió en perros. Después de 191 mg / kg PO isosorbide mononitrato, la concentración de nitrito en suero se encontraba en el límite de detección (menos de 0,02 mg / l); fosfatasa alcalina y GPT no cambió.

Estos hallazgos pueden ser clínicamente relevantes para los pacientes con deficiencia de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ISMO RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 40 mg

metahemoglobina reductasa, así como en pacientes con deficiencia de diaforasa y con estructura anormal de la hemoglobina.

b) Mutagénicos y potencial cancerígeno

Los estudios a largo plazo en ratas no reveló ninguna evidencia de ningún potencial oncogénico de mononitrato de isosorbide.

Los estudios realizados en varias pruebas de mutagenicidad (in vitro e in vivo) fueron negativos.

c) Toxicidad para la reproducción

No hay evidencia de efectos teratogénicos se reveló por isosorbide mononitrato en estudios con animales.

En peri / post-natal estudios de toxicidad, los efectos feto- tóxicos sólo se observaron después de dosis muy altas dentro del rango tóxicas para la madre.

No hay suficiente experiencia humana con el uso durante el embarazo y lactancia. Cuando se administra a mujeres en periodo de lactancia, se recomienda que los lactantes se observen que no existen efectos farmacológicos de mononitrato de isosorbide.

6. FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

~~Ismo@ 20, comprimidos:~~

~~Lactosa, estearato de magnesio (Ph.Eur.), sílice altamente dispersa.~~

Ismo@ retard, comprimidos de liberación prolongada

Jarabe de glucosa, lactosa, macrogol 35.000, estearato de magnesio (Ph.Eur.), cera montanglicol, povidona K25, poli [butil metacrilato-co-(2-dimetilaminoetilo metacrilato-co-metil metacrilato)] (1:2:1), sacarosa, sílice altamente dispersa, talco, caolín y dióxido de titanio (E171).

6.2 Incompatibilidades

No se conocen hasta la fecha.

6.3 Periodo de validez

La vida útil es de 3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Ninguno

6.5 Naturaleza y contenido del contenedor

~~Ismo@ 20:~~



Ref.: RF232288/10

Reg. I.S.P. N° F-18797/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ISMO RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 40 mg**

~~10 comprimidos~~

~~30 comprimidos~~

Ismo® retard:

~~30~~ **X** comprimidos de liberación prolongada ~~N1~~

~~60 comprimidos de liberación prolongada N2~~

~~100 comprimidos de liberación prolongada N3~~

Hospital envase de **20 X** comprimidos de liberación prolongada

6.6 Precauciones especiales de eliminación

No hay requisitos especiales.

7. Titular de la autorización

RIEMSER Arzneimittel AG
Un Wiek der 7
D-17493 Greifswald - Insel Riems
Alemania
Tel.: +49 (0) 38 351 76-0
Fax: +49 (0) 38 351 308
E-mail: info@RIEMSER.de



8. Los números de autorización de comercialización

~~Ismo® 20: F 4162/05~~

Ismo® retard:

9. Fecha de la primera autorización/renovación de la autorización

~~Ismo® 20: 08/03/1984~~

Ismo® retard:

10. Clasificación general para el suministro de

Medicamentos solo bajo receta medica.