

**PARA EVITAR O USO IMPRÓPRIO DO MEDICAMENTO, LEIA ESTA BULA
COM ATENÇÃO.**

ISORDIL®

dinitrato de isossorbida

FORMA(S) FARMACÊUTICA(S) E APRESENTAÇÃO (ÕES):

Isordil® Sublingual de 2,5 mg: caixa contendo 30 comprimidos.

Isordil® Sublingual de 5,0 mg: caixa contendo 30 comprimidos.

Isordil® de 5 mg: caixa contendo 30 comprimidos.

Isordil® de 10 mg: caixa contendo 30 comprimidos.

Isordil® AP de 40 mg: caixa contendo 30 comprimidos.

Uso Oral

Uso Adulto

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de **Isordil® Sublingual de 2,5 mg** contém:

dinitrato de isossorbida 2,5 mg;

excipiente* q.s.p.1 comprimido;

** lactose, corante amarelo laca 10, celulose microcristalina, estearato de magnésio, amido, corante alumínio laca amarelo crepúsculo 6;*

Cada comprimido de **Isordil® Sublingual de 5 mg** contém:

dinitrato de isossorbida 5,0 mg;

excipiente* q.s.p.1 comprimido;

** lactose, celulose microcristalina, estearato de magnésio, amido, corante alumínio laca vermelho 40, croscarmelose sódica.*

Cada comprimido de **Isordil**[®] de 5 mg contém:

dinitrato de isossorbida 5,0 mg;

excipiente* q.s.p.1 comprimido;

** sacarose, manitol, estearato de magnésio, corante alumínio laca vermelho eritrozina 3, amido;*

Cada comprimido de **Isordil**[®] de 10 mg contém:

dinitrato de isossorbida 10,0 mg;

excipiente* q.s.p.1 comprimido;

** sacarose, manitol, estearato de magnésio, amido;*

Cada cápsula de **Isordil**[®] **AP** de 40 mg contém:

dinitrato de isossorbida 40,0 mg;

excipiente* q.s.p.1 cápsula de ação prolongada;

** lactose, goma arábica, talco, sacarose, estearato de cálcio, goma laca e povidona.*

Para os comprimidos de **Isordil**[®] **5 mg**, **Isordil**[®] **10 mg** e **Isordil**[®] **AP 40 mg**:

"Atenção: Este medicamento contém açúcar (sacarose), portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes."

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: **Isordil**[®] é um vasodilatador de ação direta sobre a musculatura vascular lisa, sendo utilizado em casos de angina do peito e insuficiência cardíaca.

Cuidados de conservação: Manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

Prazo de validade: O número de lote e as datas de fabricação e validade estão impressos no cartucho do medicamento. Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Gravidez e lactação: Informar ao médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.

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

Cuidados de administração: Os comprimidos de **Isordil® sublingual** devem ser colocados e mantidos sob a língua, até completa dissolução.

Os comprimidos de **Isordil® oral** e as cápsulas de **Isordil® AP** deverão ser ingeridos, sem mastigar, com a ajuda de um pouco de líquido.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento: Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, tais como: dor de cabeça intensa; vermelhidão na pele; vertigem; fraqueza; queda da pressão; náusea; vômito; insônia; transpiração; palidez.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: Devido à interação medicamentosa, os pacientes que estiverem recebendo **Isordil®** não devem ingerir bebidas alcoólicas. O álcool pode intensificar os efeitos dessa droga. Os pacientes que estiverem recebendo drogas anti-hipertensivas, bloqueadores beta-adrenérgicos ou fenotiazinas, concomitantemente ao uso de **Isordil®**, devem ser observados devido aos possíveis efeitos hipotensores acumulativos.

Contra-indicações: **Isordil®** está contra-indicado a pacientes alérgicos ao dinitrato de isossorbida ou a qualquer outro componente da fórmula.

NÃO TOME MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS

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, **Isordil®** 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 pulmonar são diminuídas. Os efeitos antianginosos de **Isordil**[®] 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.

A apresentação na forma de cápsulas de ação prolongada libera a droga gradualmente, de modo a obter um efeito prolongado, durante 10 a 12 horas. **Isordil**[®] 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 pulmonar são diminuídas.

Os efeitos antianginosos de **Isordil**[®] 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. A apresentação na forma de cápsulas de ação prolongada libera a droga gradualmente, de modo a obter um efeito prolongado, durante 10 a 12 horas.

Farmacocinética:

A absorção gastrointestinal de **Isordil**[®] comprimidos é rápida e completa. A droga sofre um intenso efeito metabólico de primeiro passo, com pequenas variações entre os pacientes. **Isordil**[®] 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 **Isordil**[®] e mononitratos foram comparadas após a administração de comprimidos sublinguais (2 x 5mg) e comprimidos orais (2 x 10mg) 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 de 5 horas e 48 minutos, enquanto que para os comprimidos orais foi 4 horas e 30 minutos.

A biodisponibilidade de uma dose única de **Isordil® AP** 40 mg (ação prolongada) foi comparada à de **Isordil®** oral 20 mg (duas doses, administradas com intervalo de 6 horas), em um estudo cruzado com voluntários. Uma única dose de **Isordil® AP** 40 mg resultou em concentrações plasmáticas de dinitrato de isossorbida, 2-mononitrato de isossorbida, e 5-mononitrato de isossorbida, as quais oscilaram menos pronunciadamente do que as observadas com **Isordil®** oral 20 mg, após a administração em doses divididas.

Os picos de concentração (concentrações máximas) de dinitrato de isossorbida foram atingidos em 1h e 40 minutos com cápsulas de ação prolongada, e 45 minutos com comprimidos orais. A concentração máxima de 2-mononitrato de isossorbida foi atingida em 3 horas e 10 minutos com cápsulas de ação prolongada, e 1 hora e 10 minutos com comprimidos orais. A concentração máxima de 5-mononitrato de isossorbida foi atingida em 4 horas e 49 minutos com cápsulas de ação prolongada, e 1 hora e 34 minutos com comprimidos orais. Todas estas diferenças foram estatisticamente significantes.

Com a administração crônica, ocorre acúmulo plasmático significativo de dinitrato de isossorbida, provavelmente como resultado da saturação do processo de biotransformação intra-hepático.

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

INDICAÇÕES

1. 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.

Isordil® AP (Ação Prolongada): Na profilaxia de manutenção contra crises de angina pectoris, incluindo angina noturna. **Isordil® AP** pode reduzir a frequência, duração e intensidade das crises de angina. A tolerância ao exercício pode ser restabelecida. **Isordil® AP** não é indicado no tratamento de crises de angina.

2. Insuficiência Cardíaca Congestiva

Na insuficiência cardíaca congestiva aguda e crônica, ambas a 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.

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

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. Medidas de suporte apropriadas não foram estudadas, porém, o tratamento como para uma superdosagem por nitratos parece ser adequado, com elevação das extremidades e com expansão do volume sanguíneo.

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.

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.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os nitratos podem causar hipotensão, como resultado da vasodilatação periférica. O álcool pode intensificar este efeito. Os pacientes recebendo tratamento com **Isordil**[®] devem ser devidamente orientados.

Os pacientes que estiverem recebendo tratamento com drogas anti-hipertensivas, bloqueadores beta-adrenérgicos, ou fenotiazinas simultaneamente com nitratos devem ser cuidadosamente monitorizados devido aos possíveis efeitos hipotensores cumulativos.

Sildenafil - ver *Precauções*.

REAÇÕES ADVERSAS/COLATERAIS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS:

Pode ocorrer vasodilatação cutânea com eritema.

É comum ocorrer cefaléia vascular, que pode tornar-se intensa e persistente. A cefaléia 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.

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 colapso 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.

Náusea e vômito são pouco comuns.

POSOLOGIA

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

Angina Pectoris:

1. 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 2,5 a 5 mg a cada 2 ou 3 horas.

2. Profilaxia das crises (angina estável crônica)

- *Comprimidos sublinguais* - podem ser utilizados na dose de 2,5 a 5 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, preferivelmente com o estômago vazio.
- *Cápsulas AP* - recomenda-se a dose inicial de 40 mg, e como dose de manutenção 40 a 80 mg administrados a cada 8 ou 12 horas.

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:

- *Comprimidos sublinguais*: 5 a 10 mg, a cada 2-3 horas;
- *Comprimidos orais*: 10 a 40 mg, quatro vezes ao dia, dose máxima de 240 mg/dia.

SUPERDOSAGEM

Os sintomas de superdosagem com nitratos incluem: queda imediata da pressão arterial; cefaléia 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; hiperpnéia inicial, dispnéia 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. Mantenha 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 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 contra-indicados nesta situação.

PACIENTES IDOSOS

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS nº 1.3569.0015

Farm. Resp: Dr. Carlos Alberto Fonseca de Moraes.

CRF-SP nº 14.546

Fabricado pela **EMS S/A**

Rua Comendador Carlo Mário Gardano, 450

São Bernardo do Campo/SP

CEP 09720-470

C.N.P.J.: 57.507.378/0001-01

SIGMA PHARMA LTDA.

Rodovia SP 101 – Km 08 - Hortolândia / SP

CEP 13186-901

C.N.P.J.: 00.923.140/0001-31

Indústria Brasileira

SAC: 0800-191222

www.ems.com.br

“Nº de Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho.”