

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MONOKET 20 mg compresse

MONOKET 40 mg compresse

MONOKET 50 mg capsule rigide a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

MONOKET 20 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo: Isosorbide-5-mononitrato 20 mg.

Eccipienti: lattosio

MONOKET 40 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo: Isosorbide-5-mononitrato 40 mg.

Eccipienti: lattosio

MONOKET 50 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Una capsula contiene:

Principio attivo: Isosorbide-5-mononitrato 50 mg.

Eccipienti: lattosio, granuli di saccarosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse; capsule rigide a rilascio prolungato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia di mantenimento dell'insufficienza coronarica, prevenzione degli attacchi di angina pectoris.

Trattamento post-infarto miocardico e terapia di mantenimento dell'insufficienza miocardica cronica, anche in associazione a cardiotonici e diuretici.

Per il suo profilo farmacologico, MONOKET non è idoneo al controllo degli episodi stenocardici acuti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Salvo diversa prescrizione medica, viene consigliata per terapie prolungate la seguente posologia:

MONOKET 20 mg: 1 compressa 3 volte al giorno. Grazie alla buona tollerabilità del farmaco la dose può essere aumentata senza alcun rischio a 2 compresse 3 volte al giorno.

MONOKET 40 mg: 1 compressa 2-3 volte al giorno.

Il dosaggio può essere adattato dal medico curante al caso singolo.

In caso di particolare sensibilità dei pazienti è possibile evitare la comparsa di cefalea o di ipotensione arteriosa iniziando il trattamento con ½ compressa di MONOKET al mattino e alla sera.

Le compresse vanno assunte dopo i pasti, senza masticare, con un pò di liquido.

Per dividere la compressa, occorre porla su una superficie rigida con l'incisura mediana rivolta verso l'alto. Con una leggera pressione del pollice, la compressa si spezza in due parti uguali.

MONOKET 50 mg: 1 capsula al mattino, assunta senza masticare con un pò di liquido.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ai nitroderivati o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

- Infarto miocardico in fase acuta
- Insufficienza circolatoria acuta (shock, collasso circolatorio)
- Shock cardiogeno (a meno che sia mantenuta una sufficiente pressione telediastolica per mezzo di adeguati provvedimenti)

- Grave ipotensione arteriosa (pressione sistolica < 90 mmHg)
- Cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva
- Pericardite costrittiva
- Grave ipovolemia
- Tamponamento cardiaco
- Pazienti con ipertensione polmonare primaria.

Gli inibitori della fosfodiesterasi (sildenafil, vardenafil, tadalafil) potenziano gli effetti ipotensivi dei nitrati e, pertanto, la loro co-somministrazione con nitrati organici è controindicata (v. paragrafo 4.5).

Riociguat stimola la guanilato ciclasi solubile e, pertanto, la co-somministrazione con nitrati organici è controindicata (v. paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

MONOKET deve essere usato con particolare cautela e sotto controllo medico nelle seguenti condizioni:

- glaucoma
- anemia marcata
- ipertiroidismo
- trauma cranico
- emorragia cerebrale
- stenosi aortica o mitralica
- soggetti con predisposizione all'ipotensione ortostatica
- soggetti affetti da ipertensione endocranica, anche se un ulteriore aumento della pressione è stato osservato solo dopo l'assunzione di dosi intravenose di nitroglicerina
- pazienti con insufficienza renale.

L'insorgenza dell'effetto di MONOKET non è sufficientemente rapida per il trattamento di un attacco anginoso acuto.

MONOKET dilatando i vasi endocranici, può provocare, nel periodo iniziale della terapia, cefalea che, in soggetti sensibili, può essere grave e persistente; talora può essere prevenuta somministrando dosi inferiori nei primi giorni di cura (v. paragrafo 4.2).

Durante il trattamento con isosorbide mononitrato può verificarsi una ipossiemia temporanea, a causa della redistribuzione relativa del flusso sanguigno in aree alveolari ipoventilate. Questo può portare a ipossia miocardica, in particolare in pazienti con coronaropatie (v. paragrafo 4.8).

Come per altri vasodilatatori MONOKET può causare effetti paradossi in pazienti sensibili, questi effetti possono aumentare l'ischemia e anche portare all'estensione del danno miocardico e scompenso cardiaco congestizio avanzato.

Qualora insorgesse cianosi senza pneumopatia intercorrente dovrebbe essere misurato il livello di metaemoglobina (le metaemoglobinemie insorgono più frequentemente durante i trattamenti con dosi elevate).

Un incremento della dose e/o modifiche dell'intervallo tra le dosi possono portare ad una attenuazione o perdita di efficacia.

È possibile la comparsa di tolleranza (riduzione di efficacia) e di tolleranza crociata con altri nitroderivati (diminuzione dell'effetto in caso di terapia antecedente con un altro nitrato organico). Per ridurre o eliminare la tolleranza dovrebbe essere evitata una terapia prolungata ad alto dosaggio.

I pazienti sottoposti a terapia di mantenimento con MONOKET devono essere informati che non devono usare prodotti contenenti inibitori della fosfodiesterasi utilizzati nel trattamento della disfunzione erettile (es. sildenafil, vardenafil, tadalafil).

La terapia con MONOKET non deve essere interrotta per assumere prodotti contenenti inibitori della fosfodiesterasi perché questo può incrementare il rischio di comparsa di un attacco di angina pectoris (v. paragrafi 4.3 e 4.5).

L'assunzione contemporanea di isosorbide mononitrato con calcio-antagonisti può potenziare l'effetto ipotensivo (v. paragrafo 4.5).

In studi clinici su pazienti con angina pectoris sono stati segnalati attacchi anginosi provocati come "rebound" di effetti emodinamici. Sembra prudente, quindi, sospendere gradualmente la somministrazione del medicinale quando si deve terminare la terapia, specialmente nel caso di uso di dosi elevate.

L'assunzione contemporanea di alcool può aumentare gli effetti ipotensivi dei nitrati e ridurre i riflessi ad esempio nella guida o nel controllo di macchinari che richiedono particolare attenzione.

Il medicinale contiene Lattosio, quindi i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi, o da malassorbimento di glucosio – galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Monoket 50 mg capsule a rilascio prolungato:

Il medicinale contiene Saccarosio, quindi i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio, insufficienza dell'enzima saccarasi-isomaltasi non devono assumere le capsule a rilascio prolungato.

La porzione insolubile rimanente della capsula a rilascio prolungato di isosorbide mononitrato potrebbe essere escreta intatta nelle feci.

Può verificarsi un ridotto rilascio del principio attivo nei pazienti con diminuito tempo di transito gastrointestinale che usano una formulazione a rilascio prolungato di isosorbide mononitrato.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La contemporanea somministrazione di farmaci con proprietà ipotensive (es. beta-bloccanti, vasodilatatori, diuretici, calcio-antagonisti, ACE-inibitori), di neurolettici e antidepressivi triciclici può potenziare l'effetto ipotensivo di isosorbide mononitrato.

La co-somministrazione di inibitori della fosfodiesterasi (es. sildenafil, vardenafil e tadalafil) utilizzati nel trattamento della disfunzione erettile potenzia l'effetto ipotensivo dei nitrati organici (v. paragrafo 4.3). Questo può portare a complicanze cardiovascolari con pericolo di vita; pertanto in pazienti in terapia con MONOKET l'uso degli inibitori della fosfodiesterasi (es. sildenafil, vardenafil, tadalafil) è controindicato.

L'uso concomitante di isosorbide mononitrato con Riociguat, uno stimolatore della guanilato ciclastasi solubile, è controindicato in quanto può causare ipotensione.

Alcune segnalazioni suggeriscono che la concomitante somministrazione di MONOKET può aumentare i livelli ematici di diidroergotamina e il suo effetto.

Isosorbide mononitrato può agire come antagonista fisiologico di norepinefrina, acetilcolina, istamina, ecc.

4.6 Fertilità, Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Studi sulla riproduzione, condotti su ratti e conigli con dosi fino a tossicità materna, non hanno rivelato alcuna evidenza di danno per il feto a causa di isosorbide mononitrato. Tuttavia, non ci sono adeguati e ben controllati studi nelle donne durante la gravidanza.

Poiché gli studi sugli animali non sono sempre predittivi della risposta nell'uomo, MONOKET può essere usato in gravidanza solo se strettamente necessario e dietro prescrizione e continua supervisione medica.

Allattamento

Le evidenze disponibili sono inadeguate o non conclusive nel determinare il rischio per il neonato quando MONOKET è utilizzato durante l'allattamento. Ci sono dati che dimostrano che i nitrati sono escreti nel latte materno e possono causare metaemoglobinemia nei neonati. L'entità dell'escrezione di isosorbide mononitrato e dei suoi metaboliti nel latte umano non è stata determinata. Pertanto, va esercitata particolare cautela se MONOKET viene somministrato a donne che allattano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

MONOKET può alterare le capacità di reazione, di guidare veicoli e di usare macchinari. Questo effetto può essere potenziato dal consumo di alcool.

4.8 Effetti indesiderati

La maggior parte delle reazioni avverse sono ascrivibili all'attività farmacodinamica e sono dose dipendenti. È possibile la comparsa di cefalea all'inizio del trattamento, che solitamente scompare con la prosecuzione della terapia. All'inizio della terapia o con l'aumento della dose si possono osservare comunemente (1-10% dei pazienti) ipotensione e/o sensazione di testa vuota in posizione eretta. Questi sintomi possono essere associati a senso di instabilità, sonnolenza, tachicardia riflessa e senso di debolezza e scompaiono generalmente durante la prosecuzione della terapia.

La frequenza degli effetti indesiderati è definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per organi e sistemi	Reazione avversa	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Capogiro (incluso capogiro posturale), sonnolenza	Molto comune Comune
Patologie cardiache	Tachicardia (riflessa) Angina pectoris (peggioramento)	Comune Non comune
Patologie vascolari	Ipotensione ortostatica Collasso circolatorio(*), rossore Ipotensione	Comune Non comune Non nota
Patologie gastrointestinali	Nausea Vomito, diarrea Pirosi	Comune Non comune Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Dermatite allergica Dermatite esfoliativa, angioedema	Non comune Non nota
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	Molto raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia Tolleranza a farmaci (anche ad altri nitrati)	Comune Non nota

(*) talvolta accompagnato da bradi-aritmia e sincope

Durante il trattamento con isosorbide mononitrato può verificarsi una ipossiemia temporanea, a causa della ridistribuzione relativa del flusso sanguigno in aree alveolari ipoventilate. Questo può portare ad ipossia miocardica, in particolare in pazienti con coronaropatia.

Con i nitrati organici sono state riportate risposte ipotensive gravi, che includono nausea, vomito, agitazione, pallore e sudorazione eccessiva.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi

reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo "https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse".

4.9 **Sovradosaggio**

Sintomi:

- Caduta pressoria \leq 90 mmHg
- Pallore
- Sudorazione
- Pulsazioni deboli
- Tachicardia
- Vertigine posturale
- Cefalea
- Astenia
- Vertigine
- Nausea
- Vomito
- Diarrea
- Sonnolenza
- Vampate

- E' stata segnalata metaemoglobinemia in pazienti in trattamento con altri nitrati organici. Durante la biotrasformazione di isosorbide mononitrato si liberano ioni nitrito che possono causare metaemoglobinemia e cianosi con conseguente tachipnea, ansia, perdita di coscienza e arresto cardiaco. Non si può escludere che un' overdose di isosorbide mononitrato possa causare questa reazione avversa.

- Con dosaggi molto elevati la pressione intracranica può essere aumentata. Questo può comportare sintomi di natura celebrale.

Procedura ordinaria:

- Interruzione dell'assunzione del farmaco
- Procedure ordinarie in caso di ipotensione nitro-derivata
 - o Il paziente deve essere posto in posizione orizzontale con la testa abbassata e le gambe sollevate
 - o Somministrazione di ossigeno
 - o Aumento del volume plasmatico (liquidi endovena)
 - o Trattamenti specifici anti-shock (ricovero del paziente in terapia intensiva)

Procedura speciale:

- Fare in modo di aumentare la pressione arteriosa se essa è molto bassa
- Agenti vasopressori devono essere utilizzati solo in quei pazienti che non rispondono ad un'adeguata reintegrazione dei liquidi
- Trattamento della metaemoglobinemia: a partire da un livello di 0,8 g/100 ml di metaemoglobinemia, il trattamento consisterà in una somministrazione intravenosa all'1% di blu di metilene (1-2 mg/Kg). In casi meno gravi, la dose di 50 mg/Kg dovrebbe essere somministrata per via orale. Si raccomanda un trattamento in un centro specializzato.

In caso di segni di arresto respiratorio e circolatorio iniziare immediatamente le procedure di rianimazione.

5. **PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

5.1 **Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Nitrato organico ad azione vasodilatatrice indicato nelle affezioni cardiache. Codice ATC: C01DA14

L'isosorbide-5-mononitrato, principio attivo della specialità MONOKET, è il principale metabolita, sia nell'animale che nell'uomo, dell'isosorbide dinitrato, farmaco ampiamente usato per il trattamento dell'insufficienza coronarica. Da un punto di vista

farmacodinamico l'isosorbide-5-mononitrato, come anche la sostanza madre isosorbide dinitrato, possiede un'azione rilassante diretta sulla muscolatura liscia vasale. Mediante un'azione diretta sulla parete venosa periferica si ha una vasodilatazione venosa, con un sequestro di sangue (pooling) come avviene per un salasso. Indirettamente risulta migliorata anche l'attività cardiaca: diminuito riempimento ventricolare telediastolico e quindi caduta della pressione ventricolare telediastolica, con conseguente migliorata funzione della pompa e ridotto consumo di ossigeno. Inoltre le anastomosi coronariche hanno un miglior grado di riempimento durante la fase diastolica e vi è una migliore redistribuzione del flusso a livello subendocardico, la sede più sensibile dell'episodio ischemico. All'azione principale sulla capacità venosa (riduzione del ritorno venoso e quindi del "preload" miocardico) si aggiunge un'azione sulla parte arteriosa della circolazione che, nell'insieme, viene definita come caduta di "post-carico" (after-load). Ambedue i meccanismi sono responsabili dell'effetto antianginoso dell'isosorbide-5-mononitrato ed anche degli effetti favorevoli nell'insufficienza cardiaca. La dilatazione coronarica riguarda in prevalenza i grossi rami delle coronarie, per cui non si arriva ad alcun "steal effect" ma anzi ad una redistribuzione favorevole della irrorazione del miocardio, con preferenza per le zone ischemiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'isosorbide-5-mononitrato viene rapidamente e completamente assorbito dal tratto gastroenterico dopo somministrazione orale senza presentare, a differenza dell'isosorbide dinitrato, alcun effetto di "first pass" epatico. La biodisponibilità per via orale è pari al 100%, come risulta dai livelli ematici che presentano valori sovrapponibili dopo somministrazione orale ed endovenosa. Il volume di distribuzione è paragonabile a quello dell'acqua corporea.

MONOKET 20 mg e MONOKET 40 mg: il tempo di emivita, di circa 5 ore, è circa 8 volte superiore a quello dell'isosorbide dinitrato. Si tratta quindi di un nitrato a lunga durata d'azione. MONOKET 50 mg: la formulazione ritardo in microgranuli pluristrato, da cui 15 mg di principio attivo vengono ceduti rapidamente come dose iniziale e altri 35 mg vengono ceduti progressivamente nell'arco di 14 ore, mantiene nel plasma un adeguato "plateau" di concentrazioni per un periodo di 24 ore consentendo una sola somministrazione giornaliera.

L'isosorbide-5-mononitrato viene eliminato principalmente nelle urine come glucuronato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta: DL₅₀ (ratto): i.v. 2044 mg/kg; os 1965 mg/kg; DL₅₀ (topo): i.v. 2479 mg/kg; os 2581 mg/kg.

Tossicità subacuta: Cane "beagle" per os (14 giorni): 50, 150, 450 mg/kg. Ai due primi dosaggi nessun fenomeno tossico. Solo al dosaggio superiore si sono notati segni di tossicità: atassia, collasso, inibizione attività motoria, tachicardia.

Tossicità cronica: Cane "beagle" per os (52 settimane): 30, 90, 270 (405) mg/kg. Con il dosaggio più basso non si sono osservati fenomeni di intolleranza. La minima dose tossica è valutabile intorno ai 90 mg/kg. Ratto per os (78 settimane): 30, 90, 270 (405) mg/kg. I dosaggi bassi e medi sono stati ben tollerati. Il dosaggio alto iniziale (270 mg/kg) è stato pure ben tollerato: dopo l'aumento a 405 mg/kg si sono riscontrati i primi leggeri effetti tossici a partire dalla 27^a settimana. La minima dose tossica è valutabile intorno ai 405 mg/kg.

Teratogenesi e tossicità fetale: Ratto per os dal 6° al 15° giorno di gravidanza: 90, 270, 540 mg/kg. Minima dose tossica per il feto: oltre i 540 mg/kg. Minima dose tossica per la madre: sotto i 540 mg/kg. Coniglio per os dal 6° al 18° giorno di gravidanza: 270, 810, 2430 mg/kg. Risultati riferiti alle madri: al dosaggio basso nessuna alterazione, al dosaggio intermedio diminuzione del peso corporeo; il dosaggio più alto cade nel range di letalità. Risultati riferiti ai feti: a 270 e 810 mg/kg non si è notata alcuna influenza sullo sviluppo prenatale. Un feto è morto al dosaggio più basso, 4 a 810 mg/kg per morte spontanea, 3 morti nei controlli.

Tossicità peri e post-natale: Ratto per os dal 16° giorno di gestazione al 21° giorno di lattazione: 90, 270, 540 mg/kg. I dosaggi più bassi sono stati ben tollerati. Al dosaggio più alto segni di tossicità benché la durata della gravidanza sia risultata normale e i parti spontanei.

Influenza sulla fertilità e funzione riproduttiva. Ratto per os: 40, 120, 360 mg/kg. La minima dose tossica per gli animali genitori, i loro feti e i giovani animali va ricercata fra i 120 e i 360 mg/kg.

Mutagenesi: Test di Ames (in vitro) su *Salmonella typhimurium*: non è stato osservato alcun effetto mutageno. Test di aberrazione cromosomiale (in vivo) su criceto cinese: dosi utilizzate: 430,17 e 860,33 mg/kg; non è stato osservato alcun effetto mutageno. Test di induzione "sister chromatid exchanges" sul criceto cinese: dosi utilizzate: 430,17 e 860,33 mg/kg, non è stato osservato alcun effetto mutageno.

Agenzia Italiana del Farmaco

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

MONOKET 20 mg compresse : Lattosio, Cellulosa microcristallina, Amido di mais, Talco, Alluminio stearato, Silice colloidale idrata.

MONOKET 40 mg compresse : Lattosio, Cellulosa microcristallina, Amido di mais, Talco, Alluminio stearato, Silice colloidale idrata, Lacca di alluminio E 110.

MONOKET 50 mg capsule rigide a rilascio prolungato: Granuli di saccarosio, Lattosio, Talco, Etilcellulosa, Macrogol 20.000, Idrossipropilcellulosa, Ossido di ferro E 172, Eritrosina E 127, Indigotina E 132, Titanio diossido E 171, Gelatina.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

MONOKET 20 mg compresse e MONOKET 40 mg compresse: 5 anni.

MONOKET 50 mg capsule rigide a rilascio prolungato: 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

MONOKET 20 mg e 40 mg compresse: **Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione per la conservazione**

MONOKET 50 mg capsule rigide: **Non conservare a temperatura superiore ai 30° C.**

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione interna: blister in accoppiato PVC/Al. Confezione esterna: astuccio in cartoncino stampato.

MONOKET 20 mg: astuccio da 50 compresse

MONOKET 40 mg: astuccio da 30 compresse

MONOKET 50 mg: astuccio da 30 capsule rigide a rilascio prolungato

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. con sede legale in VIA PALERMO, 26/A,
43122 PARMA

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MONOKET 20 mg compresse - 50 compresse: AIC N. 025200015

MONOKET 40 mg compresse - 30 compresse: AIC N. 025200027

MONOKET 50 mg capsule rigide a rilascio prolungato – 30 capsule: AIC N. 025200039

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

MONOKET 20 mg compresse e MONOKET 40 mg compresse: 29/03/1984

MONOKET 50 mg capsule rigide a rilascio prolungato: 06/08/1985

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. NOME DEL MEDICINALE

MONOKET 60 mg Compresse a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene:

Principio attivo: Isosorbide-5-mononitrato 60 mg

Eccipienti: lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio modificato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia di mantenimento dell'insufficienza coronarica, prevenzione degli attacchi di angina pectoris. Trattamento post-infarto miocardico e terapia di mantenimento dell'insufficienza miocardica cronica, anche in associazione a cardiotonici e diuretici.

Per il suo profilo farmacologico, MONOKET non e' idoneo al controllo degli episodi stenocardici acuti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Una compressa al mattino, salvo diversa prescrizione medica.

La compressa deve essere assunta senza masticare, con un po' di liquido; per facilitare l'ingestione, la compressa puo' essere frazionata in 3 parti.

In caso di particolare sensibilita' dei pazienti e' possibile evitare la comparsa di cefalea o di ipotensione arteriosa iniziando il trattamento con 1/3 di compressa (20 mg) o 2/3 (40 mg) e aumentando progressivamente la posologia.

I soggetti nei quali la sintomatologia anginosa e' prevalente durante le ore mattutine possono assumere 2/3 di compressa (40 mg) al mattino e 1/3 (20 mg) alla sera.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ai nitroderivati o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

- Infarto miocardico in fase acuta
- Insufficienza circolatoria acuta (shock, collasso circolatorio)
- Shock cardiogeno (a meno che sia mantenuta una sufficiente pressione telediastolica per mezzo di adeguati provvedimenti)
- Grave ipotensione arteriosa (pressione sistolica < 90 mmHg)
- Cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva
- Pericardite costrittiva
- Grave ipovolemia
- Tamponamento cardiaco
- Pazienti con ipertensione polmonare primaria.

Gli inibitori della fosfodiesterasi (sildenafil, vardenafil, tadalafil) potenziano gli effetti ipotensivi dei nitrati e, pertanto, la loro co-somministrazione con nitrati organici è controindicata (v. paragrafo 4.5).

Riociguat stimola la guanilato ciclastasi solubile e, pertanto, la co-somministrazione con nitrati organici è controindicata (v. paragrafo 4.5).

4.4 **Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

MONOKET deve essere usato con particolare cautela e sotto controllo medico nelle seguenti condizioni:

- glaucoma
- anemia marcata
- ipertiroidismo
- trauma cranico
- emorragia cerebrale
- stenosi aortica o mitralica
- soggetti con predisposizione all'ipotensione ortostatica
- soggetti affetti da ipertensione endocranica, anche se un ulteriore aumento della pressione è stato osservato solo dopo l'assunzione di dosi intravenose di nitroglicerina
- pazienti con insufficienza renale.

L'insorgenza dell'effetto di MONOKET non è sufficientemente rapida per il trattamento di un attacco anginoso acuto.

MONOKET dilatando i vasi endocranici, può provocare, nel periodo iniziale della terapia, cefalea che, in soggetti sensibili, può essere grave e persistente; talora può essere prevenuta somministrando dosi inferiori nei primi giorni di cura (v.paragrafo 4.2).

Durante il trattamento con isosorbide mononitrato può verificarsi una ipossiemia temporanea,

a causa della ridistribuzione relativa del flusso sanguigno in aree alveolari ipoventilate. Questo può portare a ipossia miocardica, in particolare in pazienti con coronaropatie (v. paragrafo 4.8).

Come per altri vasodilatatori MONOKET può causare effetti paradossi in pazienti sensibili, questi effetti possono aumentare l'ischemia e anche portare all'estensione del danno miocardico e scompenso cardiaco congestizio avanzato.

Qualora insorgesse cianosi senza pneumopatia intercorrente dovrebbe essere misurato il livello di metaemoglobina (le metaemoglobinemie insorgono più frequentemente durante i trattamenti con dosi elevate).

Un incremento della dose e/o modifiche dell' intervallo tra le dosi possono portare ad una attenuazione o perdita di efficacia.

E' possibile la comparsa di tolleranza (riduzione di efficacia) e di tolleranza crociata con altri nitroderivati (diminuzione dell'effetto in caso di terapia antecedente con un altro nitrato organico). Per ridurre o eliminare la tolleranza dovrebbe essere evitata una terapia prolungata ad alto dosaggio. I pazienti sottoposti a terapia di mantenimento con MONOKET devono essere informati che non devono usare prodotti contenenti inibitori della fosfodiesterasi utilizzati nel trattamento della disfunzione erettile (es. sildenafil, vardenafil, tadalafil).

La terapia con MONOKET non deve essere interrotta per assumere prodotti contenenti inibitori della fosfodiesterasi perché questo può incrementare il rischio di comparsa di un attacco di angina pectoris (v. paragrafi 4.3 e 4.5).

L'assunzione contemporanea di isosorbide mononitrato con calcio-antagonisti può potenziare l'effetto ipotensivo (v. paragrafo 4.5).

In studi clinici su pazienti con angina pectoris sono stati segnalati attacchi anginosi provocati come "rebound" di effetti emodinamici. Sembra prudente, quindi, sospendere gradualmente la somministrazione del medicinale quando si deve terminare la terapia, specialmente nel caso di uso di dosi elevate.

L'assunzione contemporanea di alcool può aumentare gli effetti ipotensivi dei nitrati e ridurre i riflessi ad esempio nella guida o nel controllo di macchinari che richiedono particolare attenzione.

Il medicinale contiene Lattosio quindi i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi, o da malassorbimento di glucosio – galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Può verificarsi un ridotto rilascio del principio attivo nei pazienti con diminuito tempo di transito gastrointestinale che usano una formulazione a rilascio prolungato di isosorbide mononitrato.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La contemporanea somministrazione di farmaci con proprietà ipotensive, (es. beta-bloccanti

vasodilatatori, diuretici calcio-antagonisti, ACE-inibitori), di neurolettici e antidepressivi triciclici può potenziare l'effetto ipotensivo di isosorbide mononitrato.

La co-somministrazione di inibitori della fosfodiesterasi, (es. sildenafil, vardenafil e tadalafil)

utilizzati nel trattamento della disfunzione erettile, potenzia l'effetto ipotensivo dei nitrati organici (v. paragrafo 4.3).

Questo può portare a complicanze cardiovascolari con pericolo di vita; pertanto in pazienti in terapia con MONOKET l'uso degli inibitori della fosfodiesterasi (es. sildenafil, vardenafil, tadalafil) è controindicato.

L'uso concomitante di isosorbide mononitrato con Riociguat, uno stimolatore della guanilato ciclasi solubile, è controindicato in quanto può causare ipotensione.

Alcune segnalazioni suggeriscono che la concomitante somministrazione di MONOKET può aumentare i livelli ematici di diidroergotamina e il suo effetto.

Isosorbide mononitrato può agire come antagonista fisiologico di norepinefrina, acetilcolina, istamina, ecc.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Studi sulla riproduzione, condotti su ratti e conigli con dosi fino a tossicità materna, non hanno rivelato alcuna evidenza di danno per il feto a causa di isosorbide mononitrato. Tuttavia, non ci sono adeguati e ben controllati studi nelle donne durante la gravidanza.

Poiché gli studi sugli animali non sono sempre predittivi della risposta nell'uomo, MONOKET può essere usato in gravidanza solo se strettamente necessario e dietro prescrizione e continua supervisione medica.

Allattamento

Le evidenze disponibili sono inadeguate o non conclusive nel determinare il rischio per il neonato quando MONOKET è utilizzato durante l'allattamento. Ci sono dati che dimostrano che i nitrati sono escreti nel latte materno e possono causare metaemoglobinemia nei neonati. L'entità dell'escrezione di isosorbide mononitrato e dei suoi metaboliti nel latte umano non è stata determinata. Pertanto, va esercitata particolare cautela se MONOKET viene somministrato a donne che allattano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

MONOKET può alterare le capacità di reazione, di guidare veicoli e di usare macchinari. Questo effetto può essere potenziato dal consumo di alcool.

4.8 Effetti indesiderati

La maggior parte delle reazioni avverse sono ascrivibili all'attività farmacodinamica e sono dose dipendenti. È possibile la comparsa di cefalea all'inizio del trattamento, che solitamente scompare con la prosecuzione della terapia. All'inizio della terapia o con l'aumento della dose si possono osservare comunemente (1-10% dei pazienti) ipotensione e/o sensazione di testa vuota in posizione eretta. Questi sintomi possono essere associati a senso di instabilità, sonnolenza, tachicardia riflessa e senso di debolezza e scompaiono generalmente durante la prosecuzione della terapia.

La frequenza degli effetti indesiderati è definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per organi e sistemi	Reazione avversa	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
	Capogiro (incluso capogiro posturale), sonnolenza	Comune
Patologie cardiache	Tachicardia (riflessa)	Comune
	Angina pectoris (peggioramento)	Non comune
Patologie vascolari	Ipotensione ortostatica	Comune
	Collasso circolatorio(*), rossore Ipotensione	Non comune Non nota
Patologie gastrointestinali	Nausea	Comune
	Vomito, diarrea	Non comune
	Pirosi	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Dermatite allergica	Non comune
	Dermatite esfoliativa, angioedema	Non nota
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	Molto raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia Tolleranza a farmaci (anche ad altri nitrati)	Comune Non nota

(*) talvolta accompagnato da bradi-aritmia e sincope

Durante il trattamento con isosorbide mononitrato può verificarsi una ipossiemia temporanea, a causa della redistribuzione relativa del flusso sanguigno in aree alveolari ipoventilate. Questo può portare a ipossia miocardica, in particolare in pazienti con coronaropatia.

Con i nitrati organici sono state riportate risposte ipotensive gravi, che includono nausea, vomito, agitazione, pallore e sudorazione eccessiva.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo "<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>".

4.9 Sovradosaggio

Sintomi:

- Caduta pressoria ≤ 90 mmHg
- Pallore
- Sudorazione

- Pulsazioni deboli
 - Tachicardia
 - Vertigine posturale
 - Cefalea
 - Astenia
 - Vertigine
 - Nausea
 - Vomito
 - Diarrea
 - Sonnolenza
 - Vampate
- E' stata segnalata metaemoglobinemia in pazienti in trattamento con altri nitrati organici. Durante la biotrasformazione di isosorbide mononitrato si liberano ioni nitrito che possono causare metaemoglobinemia e cianosi con conseguente tachipnea, ansia, perdita di coscienza e arresto cardiaco. Non si può escludere che un overdose di isosorbide mononitrato possa causare questa reazione avversa.
- Con dosaggi molto elevati la pressione intracranica può essere aumentata. Questo può comportare sintomi di natura celebrale.

Procedura ordinaria:

- Interruzione dell'assunzione del farmaco
- Procedure ordinarie in caso di ipotensione nitro-derivata
 - o Il paziente deve essere posto in posizione orizzontale con la testa abbassata e le gambe sollevate
 - o Somministrazione di ossigeno
 - o Aumento del volume plasmatico (liquidi endovena)
 - o Trattamenti specifici anti-shock (ricovero del paziente in terapia intensiva)

Procedura speciale:

- Fare in modo di aumentare la pressione arteriosa se essa è molto bassa
- Agenti vasopressori devono essere utilizzati solo in quei pazienti che non rispondono ad un'adeguata reintegrazione dei liquidi
- Trattamento della metaemoglobinemia: a partire da un livello di 0,8 g/100 ml di metaemoglobinemia, il trattamento consisterà in una somministrazione intravenosa all'1% di blu di metilene (1-2 mg/Kg). In casi meno gravi, la dose di 50 mg/Kg dovrebbe essere somministrata per via orale. Si raccomanda un trattamento in un centro specializzato
- Procedure di rianimazione

In caso di segni di arresto respiratorio e circolatorio iniziare immediatamente le procedure di rianimazione.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprieta' farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Nitrato organico ad azione vasodilatatrice indicato nelle affezioni cardiache. Codice ATC: C01DA14

L'isosorbide-5-mononitrato, principio attivo della specialita' MONOKET, e' il principale metabolita, sia nell'animale che nell'uomo, dell'isosorbide dinitrato, farmaco ampiamente usato per il trattamento dell'insufficienza coronarica. Da un punto di vista farmacodinamico l'isosorbide-5-mononitrato, come anche la sostanza madre isosorbide dinitrato, possiede un'azione rilassante diretta sulla muscolatura liscia vasale. Mediante un'azione diretta sulla parete venosa periferica si ha una vasodilatazione venosa, con un sequestro di sangue (pooling) come avviene per un salasso. Indirettamente risulta migliorata anche l'attivita' cardiaca: diminuito riempimento ventricolare telediastolico e quindi caduta della pressione ventricolare telediastolica, con conseguente migliorata funzione della pompa e ridotto consumo di ossigeno. Inoltre le anastomosi coronariche hanno un miglior grado di riempimento durante la fase diastolica e vi e' una migliore redistribuzione del flusso a livello subendocardico, la sede piu' sensibile dell'episodio ischemico. All'azione principale sulla capacitanza venosa (riduzione del ritorno venoso e quindi del "preload" miocardico) si

aggiunge un'azione sulla parte arteriosa della circolazione che, nell'insieme, viene definita come caduta di "post-carico" (after-load). Ambedue i meccanismi sono responsabili dell'effetto antianginoso dell'isosorbide -5-mononitrato ed anche degli effetti favorevoli nell'insufficienza cardiaca. La dilatazione coronarica riguarda in prevalenza i grossi rami delle coronarie, per cui non si arriva ad alcun "steal effect" ma anzi ad una redistribuzione favorevole della irrorazione del miocardio, con preferenza per le zone ischemiche.

Agenzia Italiana del Farmaco

5.2 Proprieta' farmacocinetiche

L'isosorbide-5-mononitrato viene rapidamente e completamente assorbito dal tratto gastroenterico dopo somministrazione orale senza presentare, a differenza dell'isosorbide dinitrato, alcun effetto di "first pass" epatico.

La somministrazione di MONOKET 60 mg determina concentrazioni plasmatiche medie caratterizzate da un pattern di assorbimento graduale con raggiungimento del T_{max} dopo circa 6 ore dalla somministrazione, tipico della forma a cessione regolata.

L'isosorbide-5-mononitrato viene eliminato principalmente nelle urine come glucuronato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicita' acuta: DL₅₀ (ratto): i.v. 2044 mg/kg; os 1965 mg/kg; DL₅₀ (topo): i.v. 2479 mg/kg; os 2581 mg/kg.

Tossicita' subacuta: Cane "beagle" per os (14 giorni): 50, 150, 450 mg/kg. Ai due primi dosaggi nessun fenomeno tossico. Solo al dosaggio superiore si sono notati segni di tossicita': atassia, collasso, inibizione attivita' motoria, tachicardia.

Tossicita' cronica: Cane "beagle" per os (52 settimane): 30, 90, 270 (405) mg/kg. Con il dosaggio piu' basso non si sono osservati fenomeni di intolleranza. La minima dose tossica e' valutabile intorno ai 90 mg/kg. Ratto per os (78 settimane): 30, 90, 270 (405) mg/kg. I dosaggi bassi e medi sono stati ben tollerati. Il dosaggio alto iniziale (270 mg/kg) e' stato pure ben tollerato: dopo l'aumento a 405 mg/kg si sono riscontrati i primi leggeri effetti tossici a partire dalla 27^a settimana. La minima dose tossica e' valutabile intorno ai 405 mg/kg.

Teratogenesi e tossicita' fetale: Ratto per os dal 6° al 15° giorno di gravidanza: 90, 270, 540 mg/kg. Minima dose tossica per il feto: oltre i 540 mg/kg. Minima dose tossica per la madre: sotto i 540 mg/kg. Coniglio per os dal 6° al 18° giorno di gravidanza: 270, 810, 2430 mg/kg. Risultati riferiti alle madri: al dosaggio basso nessuna alterazione, al dosaggio intermedio diminuzione del peso corporeo; il dosaggio piu' alto cade nel range di letalita'. Risultati riferiti ai feti: a 270 e 810 mg/kg non si e' notata alcuna influenza sullo sviluppo prenatale. Un feto e' morto al dosaggio piu' basso, 4 a 810 mg/kg per morte spontanea, 3 morti nei controlli.

Tossicita' peri e post-natale: Ratto per os dal 16° giorno di gestazione al 21° giorno di lattazione: 90, 270, 540 mg/kg. I dosaggi piu' bassi sono stati ben tollerati. Al dosaggio piu' alto segni di tossicita' benché la durata della gravidanza sia risultata normale e i parti spontanei.

Influenza sulla fertilita' e funzione riproduttiva. Ratto per os: 40, 120, 360 mg/kg. La minima dose tossica per gli animali genitori, i loro feti e i giovani animali va ricercata fra i 120 e i 360 mg/kg.

Mutagenesi: Test di Ames (in vitro) su Salmonella typhimurium: non e' stato osservato alcun effetto mutageno. Test di aberrazione cromosomiale (in vivo) su criceto cinese: dosi utilizzate: 430,17 e 860,33 mg/kg; non e' stato osservato alcun effetto mutageno. Test di induzione "sister chromatid exchanges" sul criceto cinese: dosi utilizzate: 430,17 e 860,33 mg/kg, non e' stato osservato alcun effetto mutageno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ipromellosa, Lattosio, Metilcellulosa, Macrogol, Copolidone, Silice colloidale anidra, Magnesio stearato.

6.2 Incompatibilita'

Nessuna.

6.3 Periodo di validita'

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione per la conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione interna: blister opaco. Confezione esterna: astuccio in cartoncino stampato.
Astuccio da 30 compresse divisibili

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. con sede legale in VIA PALERMO, 26/A,
43122 PARMA

8. NUMERO DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

025200041

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13/02/1993

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco