

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ISOSORBIDE MONONITRATO DOC Generici 60 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

Principio attivo:

Isosorbide-5-mononitrato 60 mg

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse 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 cardiaco e dell'insufficienza cronica del miocardio, anche in associazione a cardiotonici e diuretici. Per il suo profilo farmacologico, *ISOSORBIDE MONONITRATO DOC Generici* non è idoneo al controllo degli episodi stenocardici acuti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

ISOSORBIDE MONONITRATO DOC Generici 60 mg compresse a rilascio prolungato. Una compressa al mattino.

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

La compressa può essere frazionata in tre parti. In caso di particolare sensibilità dei pazienti è 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 è 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 individuale accertata verso i componenti o sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico.

Il sildenafil potenzia gli effetti ipotensivi dei nitrati e, pertanto, la sua co-somministrazione con nitrati organici è controindicata (vedere 4.5).

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Il preparato non deve essere impiegato in caso di: infarto cardiaco in fase acuta, insufficienza circolatoria acuta (shock, collasso circolatorio), grave ipotensione arteriosa.

E' possibile la comparsa di assuefazione al preparato e di assuefazione crociata con altri nitroderivati.

Usare con cautela in soggetti affetti da glaucoma.

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

Il medicinale non è controindicato per i soggetti affetti da malattia celiaca.

4.5 Interazioni con altri medicinali o altre forme di interazione

L'assunzione contemporanea di alcool può potenziare l'effetto ipotensivo o influenzare la capacità di reazione dei pazienti, particolarmente nei guidatori di veicoli e negli operatori di macchinari che richiedono particolare attenzione.

Nel caso di somministrazione contemporanea di antiipertensivi con dosi elevate di *ISOSORBIDE MONONITRATO DOC Generici* si può osservare un potenziamento dell'effetto ipotensivo.

La co-somministrazione di sildenafil potenzia l'effetto ipotensivo dei nitrati organici (vedere 4.3).

4.6 Gravidanza ed allattamento

Per motivi prudenziali l'impiego di *ISOSORBIDE MONONITRATO DOC Generici* in gravidanza e durante l'allattamento va effettuato solo nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

L'assunzione contemporanea di alcool può potenziare l'effetto ipotensivo o influenzare la capacità di reazione dei pazienti, particolarmente nei guidatori di veicoli e negli operatori di macchinari che richiedono particolare attenzione.

4.8 Effetti indesiderati

Adottando la posologia consigliata non sono noti finora effetti collaterali di particolare gravità.

Come per tutti i nitroderivati, può insorgere durante il trattamento con *ISOSORBIDE MONONITRATO DOC Generici* vasodilatazione cutanea con arrossamenti, cefalea di intensità e durata variabile, episodi transitori di vertigini ed astenia, ipotensione, nausea, vomito.

In pazienti con labilità vascolare alla prima assunzione di *ISOSORBIDE MONONITRATO DOC Generici* possono manifestarsi sintomi di collasso circolatorio. Tale manifestazioni, come pure la cefalea, possono essere eliminate o ridotte iniziando il trattamento con 1/3 di compressa (20 mg) o 2/3 di compressa (40 mg) di *ISOSORBIDE MONONITRATO DOC Generici* da 60 mg.

Se durante il trattamento insorgessero effetti collaterali di altro genere (per es. eruzioni eritematose e/o dermatite esfoliativa), deve essere interpellato il medico curante.

4.9 Sovradosaggio

Non si conoscono casi di sovradosaggio con *ISOSORBIDE MONONITRATO DOC Generici*. Nel caso dovesse succedere, si consiglia di indurre il vomito e/o ricorrere a lavanda gastrica.

Verificare se il paziente abbia ingerito contemporaneamente altri farmaci e sorvegliare in ogni caso i parametri emodinamici.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

L'isosorbide-5-mononitrato, principio attivo del medicinale *ISOSORBIDE MONONITRATO DOC Generici*, 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 all'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.

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

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 benchè 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 ed i giovani animali va ricercata fra i 120 ed 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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

ISOSORBIDE MONONITRATO DOC Generici 60 mg compresse a rilascio prolungato:

Acido stearico purificato, Cera carnauba, Idrossipropilmetilcellulosa, Lattosio, Magnesio stearato, Terra silicea precipitata, Talco, Biossido di titanio, Polietilenglicole 4000, Ossido di ferro.

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Durata di stabilità

La stabilità, a confezionamento integro, è di mesi 36.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non sono necessarie particolari precauzioni per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/alluminio. Astuccio da 30 compresse.

6.6 Istruzioni per l'uso

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.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici Srl
Via Turati 40
20121 MILANO

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ISOSORBIDE MONONITRATO DOC Generici 60 mg compresse a rilascio prolungato:
AIC 032025037

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo: Luglio 2008

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Dicembre 2012

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ISOSORBIDE MONONITRATO DOC Generici 50 mg capsule rigide a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida a rilascio modificato contiene:

Principio attivo:

Isosorbide-5-mononitrato 50,00 mg

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio modificato per uso orale.

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, ISOSORBIDE MONONITRATO DOC Generici non è idoneo al controllo degli episodi stenocardici acuti.

4.2 Posologia e Modo di Somministrazione

Salvo diversa prescrizione medica, viene consigliata la seguente posologia:

1 capsula rigida a rilascio modificato di ISOSORBIDE MONONITRATO DOC Generici una volta al giorno, al mattino, da ingerire con un po' di liquido, senza masticare.

In caso di particolare sensibilità dei pazienti, è possibile evitare la comparsa di cefalee o ipotensione arteriosa iniziando il trattamento con mezza compressa di ISOSORBIDE MONONITRATO DOC Generici 20 mg al mattino e alla sera.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità individuale accertata verso l'isosorbide sia mono che dinitrato o ad uno degli altri componenti del farmaco o sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico. Il preparato non deve essere somministrato nei casi di infarto miocardico in fase acuta, di insufficienza circolatoria acuta (shock, collasso circolatorio), di grave ipotensione arteriosa.

Il sildenafil potenzia gli effetti ipotensivi dei nitrati e, pertanto, la sua co-somministrazione con nitrati organici è controindicata (vedere 4.5).

Generalmente controindicato in gravidanza (vedere 4.6).

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

E' possibile la comparsa di assuefazione al preparato e di assuefazione con altri nitroderivati.

Usare con cautela nei pazienti affetti da glaucoma. In casi di ipotensione arteriosa, il preparato deve essere somministrato solo dietro prescrizione del medico.

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

Il medicinale non è controindicato per i soggetti affetti da malattia celiaca.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'assunzione contemporanea di alcool può potenziare l'effetto ipotensivo così come nel caso di somministrazione contemporanea di antiipertensivi con dosi elevate di ISOSORBIDE MONONITRATO DOC Generici. Il farmaco può agire quale antagonista della noradrenalina, dell'acetilcolina, dell'istamina e di altre sostanze.

La co-somministrazione di sildenafil potenzia l'effetto ipotensivo dei nitrati organici (vedere 4.3).

4.6 Gravidanza ed allattamento

Nelle donne in stato di gravidanza e durante l'allattamento il prodotto va somministrato solo nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

L'assunzione contemporanea di alcool può potenziare l'effetto ipotensivo o diminuire la capacità di reazione nei guidatori di veicoli e negli operatori di macchinari che richiedono particolare attenzione.

4.8 Effetti indesiderati

Adottando la posologia consigliata, non sono noti finora effetti collaterali, di particolare gravità. Come per tutti i nitroderivati, può insorgere, durante il trattamento con ISOSORBIDE MONONITRATO DOC Generici, vasodilatazione cutanea con arrossamento, cefalea di intensità e durata assai variabile, episodi transitori di vertigine ed astenia, ipotensione, nausea, vomito, agitazione, pallore, sudorazione e collasso.

Se durante il trattamento insorgessero uno o più effetti collaterali descritti o di altro genere (p.e. eruzioni eritematose e/o dermatite esfoliativa), deve essere interpellato il medico curante. Alla prima assunzione nei pazienti con labilità circolatoria possono manifestarsi sintomi di collasso.

4.9 Sovradosaggio

Non si conoscono casi di sovradosaggio. Nel caso dovesse succedere, si consiglia di indurre il vomito e/o ricorrere a lavanda gastrica. Verificare se il paziente abbia ingerito contemporaneamente altri farmaci e sorvegliare in ogni caso i parametri emodinamici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Da un punto di vista farmacodinamico, l'isosorbide-5-mononitrato, così come l'isosorbide dinitrato, possiede un'azione rilassante diretta sulla muscolatura liscia vasale. Mediante un'azione diretta sulla parete venosa periferica si ha vasodilatazione venosa, con un sequestro di sangue (pooling) come avviene per un salasso. Indirettamente risulta migliorata anche l'attività cardiaca: diminuito ritorno venoso al cuore, 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 dell'irrorazione del miocardio, con preferenza per le zone ischemiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Con la formulazione ritardo in microgranuli pluristrato, la curva plasmatica mette in evidenza un rapido innalzamento dei livelli ematici che raggiungono l'acme alla 8^a ora per poi decrescere lentamente, mantenendo un adeguato plateau di farmaco per 24 ore e consentendo una sola somministrazione giornaliera. L'isosorbide-5-mononitrato viene eliminato principalmente nelle urine come glucuronato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

- *Tossicità acuta*: secondo il metodo di Spearman: DL₅₀ (ratto): i.v. 1600; os 3637 mg/Kg; DL₅₀ (mus musculus): i.v. 1600; os 3637 mg/Kg ; DL₅₀ (cane) os > 400 mg/Kg;
- *Tossicità subacuta*: cane per os (30 giorni): 50, 100, 400 mg/Kg. Ai due primi dosaggi nessun fenomeno tossico. Solo al dosaggio superiore si sono mostrati segni di tossicità: atassia e collasso. Ratto per os (30 giorni): 100, 200, 400 mg/Kg. Ai due primi dosaggi nessun fenomeno tossico. Solo al dosaggio superiore si sono mostrati segni di tossicità: atassia e collasso.
- *Tossicità cronica*: cane per os (180 giorni): 25, 50, 100 mg/Kg. Ratto per os (180 giorni): 100, 200, 300 mg/Kg. Solo al dosaggio superiore nel ratto e nel cane si sono riscontrati i primi effetti tossici: modico rallentamento dell'accrescimento corporeo e collasso.
- *Teratogenesi e tossicità fetale*: ratto per os dal 3° al 15° giorno di gestazione: 100, 200, 400 mg/Kg; coniglio per os dal 6° al 18° giorno di gestazione: 100, 200, 400 mg/Kg. Risultati riferiti alle madri: al dosaggio inferiore ed intermedio nessuna alterazione, al dosaggio superiore è stato osservato un modico aumento del numero dei punti di riassorbimento. Risultati finali riferiti ai feti: con i due dosaggi inferiori non si sono riscontrati effetti tossici, con il dosaggio superiore è stata osservata modica riduzione del peso corporeo.
- *Influenza sulla fertilità e funzione riproduttiva*: ratto per os: 100, 200, 400 mg/Kg. Con le due dosi più basse non si sono riscontrati effetti tossici, solamente con la dose più alta è stato osservato un modico aumento dei punti di riassorbimento e alcuni casi di collasso.
- *Tossicità peri e post-natale*: ratto per os: 100, 200, 400 mg/Kg dal 15° giorno di gestazione al 21° giorno del parto. I dosaggi più bassi sono stati ben tollerati, al dosaggio più alto si è osservata una riduzione di peso dei nati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

microgranuli neutri di amido e saccarosio, saccarosio, amido di mais, gommalacca, etilcellulosa, talco, povidone.

Costituenti dell'involucro: gelatina, biossido di titanio (E 171), eritrosina (E 127), ossido di ferro rosso (E 172), ossido di ferro nero (E 172), ossido di ferro giallo (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità.

6.3 Validità

36 mesi.

La data di scadenza riportata sull'astuccio si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Da conservare in normali condizioni ambientali.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/PVC.

Astuccio da 30 capsule.

6.6 Istruzioni per l'uso

Nessuna particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici Srl - Via Turati 40 - 20121 MILANO

- 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
ISOSORBIDE MONONITRATO DOC Generici 30 capsule: A.I.C. n. 032025049
- 9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
Rinnovo autorizzazione: Luglio 2008
- 10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO**
Dicembre 2012

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE
ISOSORBIDE MONONITRATO DOC Generici

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
ISOSORBIDE MONONITRATO DOC Generici 20 mg

Ogni compressa contiene:

Principio attivo:

isosorbide-5-mononitrato mg 20

ISOSORBIDE MONONITRATO DOC Generici 40 mg

Ogni compressa contiene:

Principio attivo:

isosorbide-5-mononitrato mg 40

3. FORMA FARMACEUTICA
Comprese - uso orale

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia di mantenimento dell'insufficienza coronarica, prevenzione degli attacchi di angina pectoris. Trattamento post-infarto cardiaco e dell'insufficienza cronica del miocardio, anche in associazione a cardiotonici e diuretici. Per il suo profilo farmacologico, il farmaco 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:

ISOSORBIDE MONONITRATO DOC Generici 20

1 compressa 3 volte al giorno.

Grazie alla buona tollerabilità del farmaco la dose può essere aumentata senza alcun rischio a 2 compresse tre volte al giorno.

ISOSORBIDE MONONITRATO DOC Generici 40

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 ipotensione arteriosa iniziando il trattamento con mezza compressa da 20 mg al mattino e alla sera.

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

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai componenti o sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico.

Il preparato non deve essere mai impiegato in caso di cardiomiopatia ipertrofica, infarto cardiaco in fase acuta, insufficienza circolatoria acuta (shock, collasso circolatorio), grave ipotensione arteriosa, marcata anemia, traumi della testa, emorragia cerebrale, aumentata pressione intraoculare (glaucoma), ipertiroidismo.

Il sildenafil potenzia gli effetti ipotensivi dei nitrati e, pertanto, la sua co-somministrazione con nitrati organici è controindicata (vedere 4.5).

Generalmente controindicato durante la gravidanza e l'allattamento (vedi paragrafo 4.6)

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

E' possibile la comparsa di assuefazione al preparato e di assuefazione crociata con altri nitroderivati. Un intervallo di 10-12 ore tra una somministrazione e l'altra può minimizzare il fenomeno.

In caso di ipotensione arteriosa deve essere somministrato solo sotto controllo del medico.

Il preparato deve essere impiegato con cautela in pazienti con ipotiroidismo, ipotermia, ipermotilità gastrica o sindrome da malassorbimento, malnutrizione, malattie epatiche e renali.

Usare con cautela negli anziani perchè si può manifestare ipotensione posturale.

Sintomi di ipotensione possono indicare sovradosaggio: in questi casi la posologia dovrebbe essere prontamente adeguata.

Non utilizzare il farmaco oltre la data di scadenza riportata sulla confezione.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Il medicinale non è controindicato per i soggetti affetti da malattia celiaca.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'assunzione contemporanea di alcool può potenziare l'effetto ipotensivo o influenzare la capacità di reazione dei pazienti, particolarmente nei guidatori di veicoli e negli operatori di macchinari che richiedono particolare attenzione.

Nel caso di somministrazione contemporanea di antiipertensivi si può osservare un potenziamento dell'effetto ipotensivo; il farmaco può agire come antagonista fisiologico di norepinefrina, acetilcolina, istamina, ecc.

La co-somministrazione di sildenafil potenzia l'effetto ipotensivo dei nitrati organici (vedere 4.3).

4.6 Gravidanza ed allattamento

Nelle donne in stato di gravidanza e durante l'allattamento il prodotto va somministrato solo nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

L'assunzione contemporanea di alcool può potenziare l'effetto ipotensivo o influenzare la capacità di reazione dei pazienti, particolarmente nei guidatori di veicoli e negli operatori di macchinari che richiedono particolare attenzione.

4.8 Effetti indesiderati

Adottando la posologia consigliata non sono noti finora effetti collaterali di particolare gravità.

Come per tutti i nitroderivati, può insorgere durante il trattamento con ISOSORBIDE MONONITRATO DOC Generici vasodilatazione cutanea con arrossamenti, cefalea di intensità e durata assai variabile, episodi transitori di vertigini ed astenia, ipotensione, nausea, vomito.

In pazienti con labilità vascolare alla prima assunzione di ISOSORBIDE MONONITRATO DOC Generici possono manifestarsi sintomi di collasso cardiocircolatorio. Tali manifestazioni, come pure la cefalea, possono essere eliminate o ridotte iniziando il trattamento con mezza compressa da 20 mg di ISOSORBIDE MONONITRATO DOC Generici al mattino e alla sera.

Se durante il trattamento insorgessero effetti collaterali di altro genere (come eruzioni eritematose e/o dermatite esfoliativa) o altre evenienze non previste deve essere informato il proprio medico.

4.9 Sovradosaggio

Non si conoscono casi di sovradosaggio con ISOSORBIDE MONONITRATO DOC Generici. Nel caso dovesse succedere, si consiglia di indurre il vomito e/o ricorrere a lavanda gastrica.

Verificare se il paziente abbia ingerito contemporaneamente altri farmaci e sorvegliare in ogni caso i parametri emodinamici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

L'isosorbide-5-mononitrato, principio attivo del medicinale, 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 distribuzione 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. Il tempo di emivita del farmaco, 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. L'isosorbide-5-mononitrato viene eliminato principalmente nelle urine come glicuronato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia. *Tossicità acuta:* (ratto) DL50: i.v. 2044 mg/kg; os 1965 mg/kg; (topo) DL50: 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 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) sul 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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

ISOSORBIDE MONONITRATO DOC Generici 20 mg

Ogni compressa contiene:

Eccipienti:

lattosio, talco, silice precipitata, amido di mais, cellulosa microcristallina, alluminio stearato.

ISOSORBIDE MONONITRATO DOC Generici 40 mg

Eccipienti:

lattosio, talco, silice precipitata, amido di mais, cellulosa microcristallina, alluminio stearato, colorante E 110.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Validità

3 anni alle normali condizioni ambientali.

Tale periodo si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister in PVC opaco ed alluminio.

Astuccio da 50 compresse

Astuccio da 30 compresse

6.6 Istruzioni per l'uso

Nessuna.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici Srl - Via Manuzio 7 - 20124 Milano.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ISOSORBIDE MONONITRATO DOC Generici 20 mg

Astuccio da 50 compresse A.I.C. n. 032025013

ISOSORBIDE MONONITRATO DOC Generici 40 mg

Astuccio da 30 compresse A.I.C. n. 032025025

- 9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
Rinnovo: Luglio 2008
- 10. EVENTUALE TABELLA DI APPARTENENZA SECONDO IL DPR 309/90**
Farmaco non soggetto al DPR 309/90.
- 11. REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO**
Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.
- 12. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO**
Dicembre 2012

Agenzia Italiana del Farmaco