

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO/

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

ISOSORBIDE MONONITRATO ratiopharm 20 mg compresse
ISOSORBIDE MONONITRATO ratiopharm 40 mg compresse
ISOSORBIDE MONONITRATO ratiopharm 60 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ISOSORBIDE MONONITRATO ratiopharm 20 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo: isosorbide-5-mononitrato 20,0 mg

ISOSORBIDE MONONITRATO ratiopharm 40 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo: isosorbide-5-mononitrato 40,0 mg

ISOSORBIDE MONONITRATO ratiopharm 60 mg compresse a rilascio prolungato

Una compressa contiene:

Principio attivo: isosorbide-5-mononitrato 60,0 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORME FARMACEUTICHE

Compresse e compresse a rilascio prolungato. La compressa a rilascio prolungato da 60 mg può essere divisa in due metà uguali.

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, la sostanza non è idonea al controllo degli episodi stenocardici acuti.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

ISOSORBIDE MONONITRATO ratiopharm 20 mg compresse

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

ISOSORBIDE MONONITRATO ratiopharm 40 mg compresse

1 compressa da 40 mg 2-3 volte al dì. In caso di particolare sensibilità dei pazienti è possibile evitare la comparsa di cefalea o di ipotensione arteriosa iniziando il trattamento con mezza compressa da 40 mg al mattino e alla sera.

ISOSORBIDE MONONITRATO ratiopharm 60 mg compresse a rilascio prolungato

1 compressa a rilascio prolungato da 60 mg al giorno, assunta al mattino salvo diversa prescrizione medica. 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 iniziando il trattamento con mezza compressa al giorno.

Le compresse non devono essere masticate e devono essere assunte con mezzo bicchiere di acqua (compresse da 20 e 40 mg dopo i pasti).

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

4.3. Controindicazioni

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

L'isosorbide 5-mononitrato è controindicata nei seguenti casi:

- Infarto miocardico in fase acuta

- Insufficienza cardiaca
- shock circolatorio acuto (collasso circolatorio)
- Grave ipotensione arteriosa (pressione sistolica inferiore a 90 mmHg)
- Cardiomiopatia ipertrofica
- Pericardite costrittiva
- Pazienti con ipertensione polmonare primaria.- concomitante assunzione di inibitori della 5-fosfodiesterasi e.g. sildenafil, vardenafil o tadalafil dal momento che queste sostanze possono provocare un effetto anti-ipertensivo severo.
(vedere paragrafo 4.5).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.

Un controllo particolarmente attento del medico è necessario nei seguenti casi:

- Ipertrofia ostruttiva
- Cardiomiopatia
- Pericardite costrittiva
- Tamponamento pericardico
- glaucoma
- marcata anemia
- traumi della testa
- ipertiroidismo
- emorragia cerebrale
- stenosi aortica o mitralica
- soggetti con predisposizione all'ipotensione ortostatica
- bassa pressione di riempimento ad. es. nell'infarto acuto del miocardio funzionalità compromessa del ventricolo sinistro (insufficienza del left-heart). Una diminuzione nella pressione sistolica inferiore a 90 mmHg dovrebbe essere evitata.
- 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

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

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.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

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

4.5. Interazioni con altri medicinali ed 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, vasodilatatori, ACE inibitori, beta-bloccanti, sostanze bloccanti il canale del calcio, diuretici, sostanze neurolettiche o antidepressivi triciclici e alcol con dosi elevate della sostanza si può osservare un potenziamento dell'effetto ipotensivo. Ciò si verifica particolarmente con la somministrazione concomitante di inibitori della 5-fosfodiesterasi e.g. sildenafil, vardenafil o tadalafil (vedere paragrafo 4.3). Può agire come antagonista fisiologico di norepinefrina, acetilcolina, istamina etc.

In seguito a somministrazione concomitante di diidroergotamina (DHE), questi farmaci possono provocare un aumento del livello di DHE ed aumentare così il loro effetto anti-ipertensivo.

4.6. Gravidanza e allattamento

I dati relativi all'uso di isosorbide in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). 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 veicoli e sull'uso di macchinari

Anche quando assunto secondo le prescrizioni, il farmaco compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Questo effetto può essere intensificato dal consumo di alcool.

4.8. Effetti indesiderati

La maggior parte delle reazioni avverse sono ascrivibili all'attività farmacodinamica e sono dose dipendenti. E' possibile la comparsa di cefalea all'inizio del trattamento, che solitamente scompare con il prosieguo della terapia. E' stata occasionalmente riportata ipotensione, con sintomi quali capogiri e nausea e, in casi isolati, sincope.

Questi sintomi scompaiono generalmente durante la prosecuzione della terapia.

Per la definizione della frequenza sono state utilizzate le seguenti definizioni: molto comuni (>10%), comuni (1-9,9%), non comuni (0,1-0,9%) e molto rari (<0,01%).

Patologie cardiache

Non comuni: una grave diminuzione della pressione sanguigna con aumentati sintomi di angina pectoris, collasso che includono anche bradiaritmie e sincope.

Comuni: ipotensione, tachicardia

Patologie del sistema nervoso

Comuni: cefalea, capogiri

Rari: svenimenti

Patologie gastrointestinali

Non comuni: nausea, vomito, diarrea

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo

Molto rari: mialgia

Patologie della cute e del tessuto connettivo

Non comune: arrossamento, reazioni allergiche

Rari: rash, prurito

Molto rari: dermatite esfoliativa

Tali manifestazioni, come pure la cefalea, possono essere eliminate o ridotte iniziando il trattamento con mezza compressa da 20 mg al mattino e alla sera.

È stato descritto lo sviluppo di tolleranza e tolleranza-crociata ad altri composti contenenti nitrati. Per evitare una diminuzione o perdita di effetto terapeutico, la somministrazione continua di dosi elevate deve essere evitata. Nota: la somministrazioni di questi prodotti medicinali può causare una ipossiemia transitoria, dovuta ad una ridistribuzione del flusso sanguigno nelle aree alveolari ipoventilate. Ciò può provocare una ipossia del miocardio in pazienti con patologie coronarie cardiache. Un aumento del dosaggio e/o un cambio di intervallo del dosaggio può causare una diminuzione o perdita di effetto terapeutico.

4.9. Sovradosaggio

Nel caso di sovradosaggio si possono manifestare i seguenti sintomi: cefalea pulsante, eccitazione, vampate di calore, sudori freddi, nausea, vomito, vertigini, sincope, tachicardia e caduta della pressione.

Il trattamento per le compresse da 20 o 40 mg consiste nel provocare 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.

Il trattamento per le compresse a rilascio prolungato da 60 mg consiste nel provocare il vomito e nel somministrare carbone vegetale attivo.

In caso di caduta della pressione occorre anzitutto porre il paziente in posizione supina con gli arti inferiori sollevati e, se necessario, somministrare liquidi per via endovenosa.

5. Proprietà farmacologiche

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: nitrato organico ad azione vasodilatatrice indicato nelle affezioni cardiache.

Codice ATC: C01DA14

L'isosorbide-5-mononitrato, metabolita attivo dell'isosorbide dinitrato, ha un'azione vasodilatatrice, per effetto miorelaxante sulla muscolatura liscia delle pareti venose ed arteriose del circolo sistemico e sulle arterie coronariche. Alla vasodilatazione venosa segue riduzione del ritorno venoso e quindi del carico ventricolare presistolico, riduzione del lavoro del cuore e miglioramento del bilancio fra biodisponibilità e richiesta di ossigeno del miocardio.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

L'isosorbide-5-mononitrato viene rapidamente e completamente assorbito dal tratto gastrointestinale 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.

Per le compresse da 20 e 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.

La somministrazione di compresse a rilascio prolungato 60 mg porta ad una controllata liberazione della sostanza attiva indipendentemente dal pH con una riduzione dei picchi dei livelli plasmatici. Paragonando questa formulazione alle compresse normali, la fase di assorbimento e la durata dell'attività sono più prolungate.

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.

Solo con la dose di 405 mg/kg si sono evidenziati sintomi non severi di tossicità a partire dalla 27a 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 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" (in vitro) sul criceto cinese. Dosi utilizzate: 430,17 e 860,33 mg/kg: non è stato osservato alcun effetto mutageno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

ISOSORBIDE MONONITRATO ratiopharm 20 mg compresse

cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, silice colloidale anidra, amido di mais, talco, magnesio stearato.

ISOSORBIDE MONONITRATO ratiopharm 40 mg compresse

cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, silice colloidale anidra, amido di mais, talco, magnesio stearato, E110.

ISOSORBIDE MONONITRATO ratiopharm 60 mg compresse a rilascio prolungato

Lattosio monoidrato, ipromellosa, amido di mais, glicerilpalmitostearato, magnesio stearato.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Periodo di validità

3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

ISOSORBIDE MONONITRATO ratiopharm 20 mg compresse

ISOSORBIDE MONONITRATO ratiopharm 40 mg compresse

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C

ISOSORBIDE MONONITRATO ratiopharm 60 mg compresse a rilascio prolungato

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blisters di PVC/alluminio.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ratiopharm GmbH – Graf-Arco Strasse, 3 – Ulm (Germania)
Rappresentante per l'Italia: ratiopharm Italia S.r.l. – Viale Monza, 270 - Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ISOSORBIDE MONONITRATO ratiopharm 20 mg compresse

Astuccio da 50 compresse - AIC N. 033689011

ISOSORBIDE MONONITRATO ratiopharm 40 mg compresse

Astuccio da 30 compresse - AIC N. 033689023

ISOSORBIDE MONONITRATO ratiopharm 60 mg compresse

Astuccio da 30 compresse - AIC N. 033689035

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO ALL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 24/7/2000

Data di rinnovo autorizzazione: 24/7/2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del 27 maggio 2010

Agenzia Italiana del Farmaco