

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Duronitrin 60 mg compresse a rilascio prolungato.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene: *principio attivo*: isosorbide-5-mononitrato mg 60.

Per gli eccipienti vedere paragrafo 6.1

### 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 del post-infarto miocardico e dell'insufficienza cronica del miocardio, anche in associazione a cardiotonici e diuretici.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Una compressa al giorno da assumersi al mattino, salvo diversa prescrizione medica.

Per minimizzare la possibilità di comparsa di cefalea, la dose può essere titolata iniziando il trattamento con mezza compressa al giorno per i primi 2-4 giorni. Le compresse possono essere assunte con o senza cibo.

Le compresse di Duronitrin sono divisibili. Le compresse intere, o se necessario, le metà, non devono essere masticate, frantumate e devono essere inghiottite intere con mezzo bicchiere d'acqua.

Duronitrin non è indicato per il trattamento degli attacchi acuti. In queste situazioni devono essere utilizzate compresse di nitroglicerina sublinguali, buccali o formulazioni spray.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità individuale al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Il prodotto è controindicato in caso di shock, ipotensione, cardiomiopatia costrittiva e pericardite.

Il sildenafil potenzia gli effetti ipotensivi dei nitrati e, pertanto, la sua somministrazione con nitrati organici è controindicata (vedere paragrafo "Interazioni").

I pazienti in trattamento con Duronitrin non devono assumere inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (ad es. sildenafil) (vedere paragrafo "Interazioni").

#### 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Il prodotto va usato con prudenza in caso di grave sclerosi cerebrale e di ipotensione.

La matrice della compressa è insolubile ma si disintegra quando viene rilasciata la sostanza attiva. Occasionalmente la matrice può passare attraverso il tratto

gastrointestinale senza disintegrarsi e può essere visibile nelle feci; questo non significa che il farmaco abbia avuto un effetto ridotto.

L'efficacia e la tollerabilità del farmaco nei bambini non è stata stabilita.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

La co-somministrazione di sildenafil potenzia l'effetto ipotensivo dei nitrati organici (vedere paragrafo "Controindicazioni"). La somministrazione contemporanea di Duronitrin e inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 può potenziare l'effetto vasodilatatore con il risultato di gravi effetti collaterali, quali sincope o infarto miocardio. La co-somministrazione di Duronitrin e inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (ad es. sildenafil) è controindicata.

Il contemporaneo consumo di alcolici può aumentare gli effetti ipotensivi dei nitroderivati e ridurre i riflessi.

L'effetto del cibo sull'assorbimento di Duronitrin non è clinicamente significativo.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

La sicurezza e l'efficacia di Duronitrin durante la gravidanza e l'allattamento non sono state stabilite.

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

I pazienti possono sviluppare capogiri all'inizio del trattamento con Duronitrin.

Pertanto devono usare particolare cautela quei pazienti addetti alla guida o al controllo di macchinari.

#### **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%).

##### *Sistema cardiovascolare*

Comuni: ipotensione, tachicardia.

##### *Sistema nervoso centrale*

Comuni: cefalea, capogiri.

Rari: svenimenti.

##### *Gastrointestinali*

Comuni: nausea.

Non comuni: vomito, diarrea.

##### *Sistema muscolo-scheletrico*

Molto rari: mialgia.

##### *Cute*

Rari: rash, prurito.

#### 4.9 Sovradosaggio

*Sintomi:* cefalea pulsante. Sintomi più gravi sono eccitazione, vampate di rossore, sudori freddi, nausea, vomito, vertigini, sincope, tachicardia e caduta della pressione arteriosa.

*Trattamento:* induzione del vomito, somministrazione di carbone attivo. In caso di pronunciata ipotensione occorre anzitutto porre il paziente in posizione supina con gli arti inferiori sollevati. Se necessario, somministrare liquidi per via endovenosa.

### 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

*Categoria farmacoterapeutica:* nitrati organici. Vasodilatatori usati nelle malattie cardiache.

*Codice ATC:* C01DA14

La principale azione farmacologica dell'isosorbide-5-mononitrato, metabolita attivo dell'isosorbide dinitrato, è l'effetto miorelassante sulla muscolatura liscia, che produce vasodilatazione sia delle arterie che delle vene, con una predominanza dell'effetto di vasodilatazione venosa. L'effetto del trattamento è dipendente dalla dose. Basse concentrazioni plasmatiche producono una vasodilatazione venosa che porta ad una redistribuzione ematica periferica, ad un diminuito ritorno venoso e ad una riduzione nella pressione ventricolare telediastolica (precarico). Alte concentrazioni plasmatiche di farmaco dilatano anche le arterie e riducono le resistenze vascolari sistemiche e la pressione arteriosa, portando ad una riduzione nel post-carico cardiaco.

L'isosorbide-5-mononitrato può anche avere un effetto dilatatore diretto sulle arterie coronariche. Riducendo la pressione ed il volume telediastolico, il farmaco diminuisce la pressione intramurale, portando quindi ad un miglioramento del flusso sanguigno subendocardico. L'effetto finale della somministrazione di isosorbide-5-mononitrato è pertanto una riduzione del lavoro del cuore ed un miglioramento del bilancio fra disponibilità e richiesta di ossigeno del miocardio.

In studi clinici controllati contro placebo, Duronitrin somministrato una volta al giorno ha dimostrato di controllare efficacemente l'angina pectoris sia perciò che riguarda la capacità di svolgere attività fisica, sia per ciò che riguarda i sintomi e la riduzione dei segni di ischemia miocardica. La durata dell'effetto è di almeno 12 ore. A questo punto le concentrazioni plasmatiche sono simili ai livelli riscontrati dopo 1 ora dalla assunzione del farmaco - circa 1300 nmol/l.

Duronitrin ha dimostrato di essere efficace in monoterapia come pure in combinazione con beta-bloccanti e calcio antagonisti.

Gli effetti clinici dei nitrati possono essere attenuati dopo somministrazioni ripetute che portano a livelli plasmatici alti e piatti. Ciò può essere evitato mantenendo livelli plasmatici bassi per un certo periodo. Duronitrin somministrato una volta al giorno al mattino, produce un profilo plasmatico che garantisce livelli plasmatici elevati durante il giorno e bassi durante la notte. Con Duronitrin 60 mg somministrato una volta al giorno non si sviluppa tolleranza rispetto all'effetto antianginoso. Non sono stati osservati fenomeni di rebound tra dosi come descritto invece con la terapia intermittente con cerotti transdermici a base di nitrati.

Duronitrin è sicuro e ben tollerato anche quando viene usato durante infarto miocardico acuto. La prima dose somministrata era di 30 mg ed una seconda

dose di 30 mg veniva somministrata 12 ore più tardi, quindi 60 mg una volta al giorno. Le concentrazioni plasmatiche in pazienti con infarto miocardico acuto sono simili a quelle osservate nei volontari sani. Occasionalmente si può osservare un assorbimento protratto del farmaco, ad esempio durante somministrazione concomitante di morfina.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'isosorbide-5-mononitrato viene completamente assorbito, e non viene ulteriormente metabolizzato attraverso il fegato. Questo riduce le variazioni intra ed inter-individuali dei livelli plasmatici e porta ad una predicibilità e riproducibilità degli effetti clinici.

L'emivita di eliminazione dell'isosorbide-5-mononitrato è di circa 5 ore. Il volume di distribuzione dell'isosorbide-5-mononitrato è circa 0,6 l/kg e la clearance totale di circa 115 ml/min. L'eliminazione ha luogo attraverso denitrificazione e coniugazione. I metaboliti vengono escreti prevalentemente per via renale. Solo circa il 2% della dose viene escreto immodificato per via renale.

Un'insufficienza epatica o renale non ha una significativa influenza sulle proprietà farmacocinetiche di Duronitrin.

Duronitrin è una formulazione a rilascio prolungato di isosorbide-5-mononitrato. La sostanza attiva viene rilasciata indipendentemente dal pH, per un periodo di circa 10 ore.

Rispetto alle compresse convenzionali, la fase di assorbimento di Duronitrin è prolungata e la durata dell'effetto è estesa. La percentuale di biodisponibilità di Duronitrin è di circa il 90% in confronto alle compresse a rilascio immediato. L'assorbimento non è significativamente influenzato dall'assunzione di cibo. Dopo somministrazioni ripetute per via orale di 60 mg una volta al giorno, viene raggiunta una concentrazione plasmatica massima (circa 3000 nmol/l) dopo circa 4 ore. Le concentrazioni plasmatiche successivamente scendono fino a circa 500 nmol/l alla fine dell'intervallo di dosaggio (vale a dire circa 24 ore dopo assunzione della dose).

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

### Tossicità acuta

DL<sub>50</sub> (topo): p.o. 3100 mg/kg (tempo di osservazione 1 giorno), 1900 mg/kg (tempo di osservazione 14 giorni); e.v. 1600 mg/kg (nel maschio); 2100 mg/kg (nella femmina). DL<sub>50</sub> (ratto): p.o. 2100 mg/kg (nel maschio), 1600 mg/kg (nella femmina); e.v. 1100 mg/kg (in entrambi i sessi). DL<sub>50</sub> (cane): p.o. > 384 mg/kg.

### Tossicità per somministrazioni ripetute

Ratto p.o. (26 settimane): nessun rilievo di tossicità di accumulo anche alla massima dose testata (250 mg/kg/die), come dimostrato dai reperti ematologici, biochimici e istologici; alla suddetta dose, lieve calo della curva ponderale limitato ai maschi. Cane p.o. (26 settimane): anche alla massima dose testata (60 mg/kg/die), mancanza di segni tossici da accumulo (comportamento, stato di salute, peso corporeo, consumo di cibo, ECG, esame oftalmoscopico, esami ematologici, biochimici, delle urine, peso degli organi, esami macro e microscopici dei tessuti senza differenza rispetto ai controlli); unico rilievo, nel range delle dosi saggate (5-60 mg/kg/die), diminuzione della magnesemia nella femmina, con "recovery" spontaneo al termine del trattamento.

### Teratogenesi e tossicità fetale

Ratto p.o. dal 6° al 15° giorno di gravidanza: 9,6-48-240 mg/kg/die. Nessuna evidenza di segni tossici a carico delle madri, embrioni e feti a tutte le dosi testate.

#### Mutagenesi

*Test di Ames su Salmonella*: assenza di effetto mutageno. *Test dei micronuclei nell'eritrocita di topo*: assenza di formazione di eritrociti con micronuclei policromatici in numero superiore ai controlli e di alterazione del rapporto tra eritrociti con micronuclei ed eritrociti normali alle dosi testate (da 134 mg/kg a 1388 mg/kg). *Test di conversione genica mitotica in Saccharomyces Cerevisiae*: nessun incremento significativo della frequenza delle conversioni geniche, sia in presenza che in assenza di attivazione metabolica, anche alla massima concentrazione saggiata (50.000 mcg/piastra).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Alluminio silicato; paraffina solida; magnesio stearato; idrossipropilcellulosa; silice colloidale anidra; ipromellosa; macrogol 6000; titanio diossido (E171); ferro ossido giallo (E172).

### **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Nessuna.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in accoppiato alluminio e PVC.

Astuccio di 30 compresse a rilascio prolungato da 60 mg.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca S.p.A. - Palazzo Volta, Via F. Sforza – 20080 Basiglio (MI).

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Duronitrin 30 compresse a rilascio prolungato: A.I.C.: 026760013

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

02.10.1989/01.06.05

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Aprile 2007