

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ISOSORBIDE MONONITRATO EG 20 mg Compresse
ISOSORBIDE MONONITRATO EG 40 mg Compresse
ISOSORBIDE MONONITRATO EG 50 mg capsule rigide a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ISOSORBIDE MONONITRATO EG 20 mg Compresse

Una compressa contiene:

principio attivo:

isosorbide mononitrato 20,0 mg

Eccipiente con effetti noti: lattosio

ISOSORBIDE MONONITRATO EG 40 mg Compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo:

isosorbide mononitrato 40,0 mg

Eccipienti con effetti noti: lattosio, giallo tramonto FCF (E110)

ISOSORBIDE MONONITRATO EG 50 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Una capsula contiene:

Principio attivo:

Isosorbide mononitrato 50,00 mg

Eccipiente con effetti noti: 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, ISOSORBIDE MONONITRATO EG 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 EG 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 tre volte al giorno.

ISOSORBIDE MONONITRATO EG 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 ipotensione arteriosa iniziando il trattamento con mezza compressa di ISOSORBIDE MONONITRATO EG al mattino e alla sera.

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

ISOSORBIDE MONONITRATO EG 50 mg: 1 capsula al mattino, assunta senza masticare con un po' di liquido.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ai nitroderivati o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- 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 sanguigna 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 (vedere paragrafo 4.5).

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

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

ISOSORBIDE MONONITRATO EG 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 ISOSORBIDE MONONITRATO EG non è sufficientemente rapida per il trattamento di un attacco anginoso acuto. ISOSORBIDE MONONITRATO EG 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 (vedere 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 (vedere paragrafo 4.8). Come per altri vasodilatatori, ISOSORBIDE MONONITRATO EG 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 metemoglobina (le metemoglobinemie 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 ISOSORBIDE MONONITRATO EG 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 ISOSORBIDE MONONITRATO EG 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 (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'assunzione contemporanea di isosorbide mononitrato con calcio-antagonisti può potenziare l'effetto ipotensivo (vedere 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. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Isosorbide Mononitrato EG 40 mg compresse contiene giallo tramonto FCF (E110) che può causare reazioni allergiche.

ISOSORBIDE MONONITRATO EG 50 mg capsule rigide a rilascio prolungato: il medicinale contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi-isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

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.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La contemporanea somministrazione di farmaci con proprietà ipotensive (es. beta-bloccanti, vasodilatatori, diuretici, calcio antagonisti, ACE inibitori) di neurolettici e antidepressivi triciclici così come l'assunzione di alcool 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 (vedere paragrafo 4.3). Questo può portare a complicanze cardiovascolari con pericolo di vita, pertanto in pazienti in terapia con ISOSORBIDE MONONITRATO EG 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 ISOSORBIDE MONONITRATO EG 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, ISOSORBIDE MONONITRATO EG 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 ISOSORBIDE MONONITRATO EG 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 ISOSORBIDE MONONITRATO EG viene somministrato a donne che allattano.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

ISOSORBIDE MONONITRATO EG può alterare le capacità di reazione e ridurre i riflessi nella guida dei veicoli e nel controllo di macchinari. Questo effetto può essere potenziato dal consumo di alcol.

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 (cioè nell'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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	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	Non comune
	Ipotensione	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	Astenia	Comune

relative alla sede di somministrazione	Tolleranza a farmaci (anche ad altri nitrati)	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 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.

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.

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

È 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 cerebrale.

Procedura ordinaria:

Interruzione dell'assunzione del farmaco

Procedure ordinarie in caso di ipotensione nitro-derivata

- Il paziente deve essere posto in posizione orizzontale con la testa abbassata e le gambe sollevate
- Somministrazione di ossigeno
- Aumento del volume plasmatico (liquidi endovena)
- 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. PROPRIETÀ 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 di ISOSORBIDE MONONITRATO EG, 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 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 capacitance 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. ISOSORBIDE MONONITRATO EG 20 mg 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. ISOSORBIDE MONONITRATO EG 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 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 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. Elenco degli eccipienti

ISOSORBIDE MONONITRATO EG 20 mg Compresse

Ogni compressa contiene:

Eccipienti:

lattosio

talco

silice colloidale anidra

amido di mais

cellulosa microcristallina

alluminio stearato

ISOSORBIDE MONONITRATO EG 40 mg Compresse

Ogni compressa contiene:

Eccipienti:

lattosio

talco

silice colloidale anidra

amido di mais

cellulosa microcristallina

alluminio stearato

giallo tramonto FCF (E110)

ISOSORBIDE MONONITRATO EG 50 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Ogni capsula contiene:

saccarosio

amido di mais

gommalacca

etilcellulosa

talco

povidone K30

sfere di zucchero

Costituenti dell'involucro:

gelatina

titanio diossido (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

Nessuna.

6.3. Periodo di validità

20 e 40 mg: 3 anni

50 mg: 5 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

20 e 40 mg: Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

50 mg: Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC opaco ed alluminio.

ISOSORBIDE MONONITRATO EG 20 mg Compresse Astuccio da 50 compresse

ISOSORBIDE MONONITRATO EG 40 mg Compresse Astuccio da 30 compresse

ISOSORBIDE MONONITRATO EG 50 mg Capsule Astuccio da 30 capsule

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. - Via Pavia, 6 – 20136 Milano.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

20 mg Compresse 50 compresse A.I.C. n. 029558020

40 mg Compresse 30 compresse A.I.C. n. 029558032

50 mg Capsule rigide a rilascio prolungato 30 capsule A.I.C. n. 029558018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 e 40 mg: Prima autorizzazione: 16 Luglio 1998 Rinnovo autorizzazione: 2 Ottobre 2013

50 mg: Prima autorizzazione: 18 Ottobre 1996 Rinnovo autorizzazione: 2 Ottobre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ISOSORBIDE MONONITRATO EG 60 mg Compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene:

Principio attivo:

Isosorbide mononitrato 60 mg

Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli 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 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 EG non è idoneo al controllo degli episodi stenocardici acuti.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Una compressa al mattino, salvo diversa prescrizione medica.

Le compresse vanno assunte dopo i pasti, senza masticare, con un po' di liquido. Per facilitare l'ingestione, la compressa può essere frazionata in 2 parti.

In caso di particolare sensibilità dei pazienti è possibile evitare la comparsa di cefalea o di ipotensione arteriosa iniziando il trattamento con una compressa da 20 mg o da 40 mg e aumentando progressivamente la posologia.

I soggetti, nei quali la sintomatologia anginosa è prevalente durante le ore mattutine, possono assumere una compressa da 40 mg al mattino e da 20 mg alla sera.

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.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ai nitroderivati o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- 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 (vedere 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

ISOSORBIDE MONONITRATO EG 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 ISOSORBIDE MONONITRATO EG non è sufficientemente rapida per il trattamento di un attacco anginoso acuto. ISOSORBIDE MONONITRATO EG 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 (vedere 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 (vedere paragrafo 4.8). Come per altri vasodilatatori, ISOSORBIDE MONONITRATO EG 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 ISOSORBIDE MONONITRATO EG 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 ISOSORBIDE MONONITRATO EG 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 (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

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

In studi clinici su pazienti con angina pectoris sono stati segnalati attacchi anginosi provocati come "rebound" di effetti emodinamici subito dopo la sospensione di nitrati. 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 totale 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.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La contemporanea somministrazione di farmaci con proprietà ipotensive (es. beta-bloccanti, diuretici, calcio antagonisti, ACE inibitori) di neurolettici e antidepressivi triciclici così come l'assunzione di alcool 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 (vedere paragrafo 4.3). Questo può portare a complicanze cardiovascolari con pericolo di vita, pertanto in pazienti in terapia con ISOSORBIDE MONONITRATO EG 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 ISOSORBIDE MONONITRATO EG può aumentare i livelli ematici di diidroergotamina e il suo effetto.

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

4.6. Fertilità, gravidanza e 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, ISOSORBIDE MONONITRATO EG 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 ISOSORBIDE MONONITRATO EG 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 ISOSORBIDE MONONITRATO EG viene somministrato a donne che allattano.

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

ISOSORBIDE MONONITRATO EG può alterare le capacità di reazione e ridurre i riflessi nella guida dei veicoli e nel controllo di macchinari. Questo effetto può essere potenziato dal consumo di alcol.

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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$), 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 Comune
	Capogiro (incluso capogiro posturale), sonnolenza	
Patologie cardiache	Tachicardia (riflessa)	Comune
	Angina pectoris (peggioramento)	Non comune
Patologie vascolari	Ipotensione ortostatica	Comune
	Collasso circolatorio (*), rossore	Non comune
	Ipotensione	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	Comune
	Tolleranza a farmaci (anche ad altri nitrati)	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.

Tali manifestazioni, come pure la cefalea, possono essere eliminate o ridotte iniziando il trattamento con una compressa da 20 mg o una compressa da 40 mg.

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

È 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 cerebrale.

Procedura ordinaria:

Interruzione dell'assunzione del farmaco

Procedure ordinarie in caso di ipotensione nitro-derivata

- Il paziente deve essere posto in posizione orizzontale con la testa abbassata e le gambe sollevate
- Somministrazione di ossigeno
- Aumento del volume plasmatico (liquidi endovena)
- 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. PROPRIETÀ 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 di ISOSORBIDE MONONITRATO EG, 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 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 dell'irrorazione del miocardio, con preferenza per le zone ischemiche.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

L'isosorbide -5- mononitrato viene rapidamente e completamente assorbita 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 eliminata principalmente nelle urine come glicuronato

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta. DL50, ratto: iv 2044 mg/kg, os 1965 mg/kg; DL50, topo: iv 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 più 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 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 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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Acido stearico, cera carnauba, ipromellosa, lattosio monoidrato, magnesio stearato, silice colloidale anidra, talco, titanio diossido (E 171), macrogol 4000, ossido di ferro giallo (E 172).

6.2. Incompatibilità

Nessuna.

6.3. Periodo di validità

3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

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

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. - Via Pavia, 6 – 20136 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ISOSORBIDE MONONITRATO EG 60 mg Compresse a rilascio prolungato: A.I.C. n.029558044

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima Autorizzazione: 31 Luglio 2000

Rinnovo: 2 Ottobre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco