

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO
(conforme alla linea guida III/9163/89)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE: *ISOSORBIDE MONONITRATO 20 - ISOSORBIDE MONONITRATO 40 - ISOSORBIDE MONONITRATO 50 - - ISOSORBIDE MONONITRATO 60*

2.-COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA. Principio attivo: *Ogni compressa contiene: ISOSORBIDE MONONITRATO 20: Isosorbide - 5 - mononitrato mg 20; ISOSORBIDE MONONITRATO 40: Isosorbide - 5 - mononitrato mg 40. ISOSORBIDE MONONITRATO 50: Isosorbide - 5 - mononitrato mg 50. – ISOSORBIDE MONONITRATO 60: compresse: Isosorbide - 5 - mononitrato 60 mg.*

3.-FORMA FARMACEUTICA. *ISOSORBIDE MONONITRATO 20: compresse. ISOSORBIDE MONONITRATO 40: compresse divisibili. ISOSORBIDE MONONITRATO 50: compresse divisibili a cessione regolata. ISOSORBIDE MONONITRATO 60: Astuccio con 30 compresse multitar da 60 mg 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 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 mg 20

Una compressa tre volte al dì. Grazie alla buona tollerabilità del farmaco la dose può essere aumentata e senza alcun rischio a due compresse tre volte al dì.

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

ISOSORBIDE MONONITRATO mg 40

Una compressa due/tre volte al dì. In caso di particolare sensibilità del paziente è possibile evitare la comparsa di cefalea o ipotensione arteriosa iniziando il trattamento con 1/2 di compressa al mattino e alla sera.

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

ISOSORBIDE MONONITRATO mg 50

Una compressa al mattino.

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

ISOSORBIDE MONONITRATO mg 60

Una compressa al mattino.

Le compresse vanno assunte dopo i pasti, senza masticare, con un pò 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 al principio attivo o ad uno dei componenti.

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

- Ipersensibilità verso i nitroderivati
- Infarto miocardico in fase acuta
- Insufficienza cardiaca
- Shock
- Grave ipotensione arteriosa
- Cardiomiopatia ostruttiva
- Pericardite costruttiva

- Pazienti con ipertensione polmonare primaria.

Il prodotto è controindicato nell'uso concomitante del sildenafil con i nitrati.

4.4.-Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso.

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

- glaucoma
- 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.

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

La sicurezza e l'efficacia nei pazienti pediatrici non e' stata stabilita.

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.

4.5.-Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione. I vasodilatatori, gli antiipertensivi, i diuretici e l'alcool possono potenziare l'effetto ipotensivo dei nitroderivati, particolarmente nelle persone anziane.

ISOSORBIDE MONONITRATO può essere associato con betabloccanti e calcio-antagonisti. Può essere prescritto simultaneamente ad anticoagulanti, sedativi ed inibitori delle MAO.

Si segnala l'interazione del sildenafil con i nitrati, per cui viene sconsigliato l'uso concomitante del sildenafil, in corso di trattamento con nitrati, quali il Isosorbide mononitrato/Leicester.

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

Si segnala l'interazione del sildenafil con i nitrati, per cui viene sconsigliato l'uso concomitante del sildenafil, in corso di trattamento con nitrati, quali il Isosorbide mononitrato/Leicester.

4.6.-Gravidanza e allattamento. Benché esperimenti sugli animali non abbiano dimostrato alcun effetto dannoso sull'embrione, la somministrazione di isosorbide 5-mononitrato durante la gravidanza e l'allattamento esige in prima istanza una scrupolosa valutazione dei rischi e dei possibili benefici, dal momento che non è disponibile nessuna informazione sull'uso del prodotto in donne in stato di gravidanza o durante l'allattamento.

La sicurezza e l'efficacia nei pazienti pediatrici non e' stata stabilita.

4.7.-Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari. Anche quando assunto secondo le prescrizioni, il farmaco può alterare le capacità di reazione e ridurre i riflessi nella guida dei veicoli e nel controllo di macchinari. Questo effetto può essere intensificato dal consumo di alcoolici.

4.8.-Effetti indesiderati. All'inizio del trattamento, può insorgere cefalea, come nel caso di tutti i nitroderivati; essa generalmente scompare dopo qualche giorno di trattamento.

Quando il farmaco è usato per la prima volta, ma anche nel caso di aumento del dosaggio, si può osservare una caduta della pressione arteriosa che può essere accompagnata da un conseguente aumento delle pulsazioni e da una sensazione di vertigine e debolezza. Occasionalmente possono verificarsi nausea, vomito, transitori arrossamenti cutanei, vampate e manifestazioni allergiche della pelle.

In rari casi, si sono osservati una grave caduta della pressione arteriosa fino al collasso, intensificazione dei sintomi dell'angina pectoris e/o accentuate bradicardie paradosse.

Sono possibili casi isolati di dermatite esfoliativa.

Per impedire una perdita dell'efficacia del farmaco dovrebbe essere evitata una somministrazione prolungata di dosi elevate.

Comunicare al proprio medico o al proprio farmacista eventuali effetti indesiderati, diversi da quelli qui riportati, che dovessero insorgere dopo l'uso del farmaco.

4.9. Sovradosaggio. In caso di sovradosaggio accidentale, si possono verificare due tipi di sintomi: vasodilatazione generalizzata con collasso; cianosi dovuta a metemoglobinemia. A partire da un livello di 0,8 g/100 ml di metemoglobinemia, 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.

5.-PROPRIETA' FARMACOLOGICHE.

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

5.2. Proprietà Farmacocinetiche. L'Isosorbide-5-mononitrato viene rapidamente e completamente 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. ISOSORBIDE MONONITRATO 20 / ISOSORBIDE MONONITRATO 40: il tempo di emivita, di circa 5 ore, è circa 8 volte superiore a quello dell'Isosorbide dinitrato. ISOSORBIDE MONONITRATO 50 compresse a cessione regolata divisibili: la formulazione ritardo, 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 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 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 e' stato osservato alcun effetto mutageno. Test di aberrazione cromosomiale (in vivo) su criceto cinese: dosi utilizzate: 430,17 e 860,33 mg/kg; non e' stato osservato alcun effetto mutageno. Test di induzione "sister chromatid exchanges" sul criceto cinese: dosi utilizzate: 430,17 e 860,33 mg/kg, non e' stato osservato alcun effetto mutageno.

6.-INFORMAZIONI FARMACEUTICHE.

6.1.-Lista degli eccipienti. *ISOSORBIDE MONONITRATO 20.* Lattosio; Amido; Cellulosa microcristallina; Talco; Magnesio stearato; Silice precipitata. *ISOSORBIDE MONONITRATO 40.* Lattosio; Amido; Cellulosa microcristallina; Talco; Magnesio stearato; Silice precipitata. *ISOSORBIDE MONONITRATO 50.* Lattosio; Gomma adragante; Talco; Agar-Agar; Copolimeri metacrilici; Magnesio stearato; Silice precipitata; Titanio biossido; Dibutilftalato. *ISOSORBIDE MONONITRATO 60:* Lattosio; Gomma adragante; Talco; Agar-Agar; Copolimeri metacrilici; Magnesio stearato; Silice colloidale anidra; Titanio diossido; Dibutilftalato.

6.2.-Incompatibilità. Nessuna.

6.3.-Validità. La stabilità, per tutti i preparati 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 capacità del contenitore. Confezione interna: blisters in accoppiato PVC/PVDC, saldato con Al/PVDC. Confezione esterna. *ISOSORBIDE MONONITRATO- 20:* astuccio in cartoncino stampato con 50 compresse. *ISOSORBIDE MONONITRATO 40:* astuccio in cartoncino stampato con 30 compresse. *ISOSORBIDE MONONITRATO 50:* astuccio in cartoncino stampato con 30 compresse divisibili. *ISOSORBIDE MONONITRATO 60:* Astuccio in cartoncino stampato con 30 compresse a rilascio prolungato.

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.

SIGMA-TAU GENERICS SPA

VIA PONTINA KM 30,400 – 00040 POMEZIA (RM)

8.-NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO. *ISOSORBIDE MONONITRATO - 20:* A.I.C. 033288010 ; *ISOSORBIDE MONONITRATO - 40:* A.I.C. n. 033288022; *ISOSORBIDE MONONITRATO - 50 cessione regolata:* A.I.C. n. 033288034; *ISOSORBIDE MONONITRATO - 60 cessione regolata:* A.I.C. n. 033288046

9.-DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE. 28/01/00.

10. - DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO. 12/06/07

04-2007/ISOSORBIDE/ST

Trasf. tit. AIC

Det. AIC/N/T N. 1281 DEL 12/06/07