

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Isosorbide Mononitrato AHCL 20 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 20 mg di isosorbide mononitrato.  
Eccipiente(i) con effetti noti: 5 mg di lattosio monoidrato/compressa  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

#### Compressa

#### **Isosorbide Mononitrato AHCL 20 mg compresse:**

Compresse non rivestite, di colore da bianco a biancastro, rotonde, piatte, con bordi smussati, con impresso 'AS' su di un lato e con linea di incisione sull'altro. Le compresse possono essere divise in due metà uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento profilattico dell'angina pectoris.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

#### Adulti

La dose abituale di isosorbide mononitrato è di 1 compressa da 20 mg di isosorbide mononitrato, assunti in modo asimmetrico (per consentire un intervallo a bassa concentrazione di nitrato) 2 o 3 volte al giorno. Se il risultato raggiunto non è adeguato, la dose può essere aumentata ad 1 compressa di isosorbide mononitrato da 40 mg, 2 o 3 volte al giorno.

La dose può essere aumentata fino a 120 mg al giorno.

Il dosaggio deve essere adattato in base alla risposta clinica del paziente. Si deve utilizzare la dose minima efficace.

In pazienti che assumono isosorbide mononitrato due volte al giorno, la seconda dose deve essere assunta 8 ore dopo la prima dose. Se la dose è tre volte al giorno, assumerne una ogni 6 ore. In questo modo si ottiene un intervallo con assenza di nitrato di 6-8 ore.

La dose massima è di 3 compresse da 40 mg di isosorbide mononitrato al giorno.

Per prevenire eventuali effetti indesiderati iniziali, potrebbe essere opportuno incominciare il trattamento con la dose minima e quindi aumentarla fino alla dose necessaria.

Per prevenire tolleranza si raccomanda di mantenere il dosaggio il più basso possibile e di assicurare un sufficiente intervallo libero da nitrati per recuperare la sensibilità (la prima dose al mattino e l'ultima dose nel tardo pomeriggio, es. alle 8 e alle 15).

La durata del trattamento è stabilita dal medico curante.

Come per altri nitrati, la terapia con isosorbide mononitrato non deve essere interrotta bruscamente. Sia il dosaggio che la frequenza di assunzione devono essere ridotti gradualmente (vedere paragrafo 4.4).

### Anziani

Non c'è evidenza che suggerisca che negli anziani sia necessario un aggiustamento del dosaggio.

### Popolazione pediatrica

Al momento non sono disponibili dati sulla sicurezza e sull'efficacia dell'isosorbide mononitrato nei bambini.

### Per somministrazione orale.

#### Modo di somministrazione

La compressa deve essere ingerita intera, dopo i pasti, senza masticare con poco liquido.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità all'isosorbide mononitrato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. L'isosorbide mononitrato non deve essere utilizzato in caso di infarto miocardico acuto con bassa pressione di riempimento, insufficienza circolatoria acuta (shock, collasso circolatorio), o cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (HOCM), pericardite costrittiva, bassa pressione di riempimento cardiaco, stenosi della valvola aortica/mitralica e patologie associate ad una aumentata pressione intracranica ad es. inseguito a trauma cranico compresa l'emorragia cerebrale.

L'isosorbide mononitrato non deve essere somministrato a pazienti con grave anemia, grave ipotensione, glaucoma ad angolo chiuso o grave ipovolemia.

Gli inibitori della 5-fosfodiesterasi (ad es. sildenafil, tadalafil e vardenafil) potenziano gli effetti ipotensivi dei nitrati e pertanto la loro co-somministrazione con nitrati o donatori di ossido nitrico è controindicata (vedere paragrafo 4.5)

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

In alcuni pazienti l'uso di isosorbide mononitrato può dare origine a ipotensione posturale e sincope. Grave ipotensione posturale con confusione della mente e capogiro si osserva frequentemente dopo assunzione di alcolici.

La dilatazione vascolare può accelerare la congestione venosa con ridotto ritorno al cuore, ipotensione e tachicardia riflessa. Di conseguenza, i nitrati orali non devono essere somministrati a pazienti sensibili agli effetti ipotensivi, come i pazienti con ipotensione preesistente, shock, collasso vascolare o malattie cerebrovascolari importanti, anemia grave o ipertiroidismo. L'isosorbide mononitrato deve essere somministrato con cautela in pazienti con una storia recente di infarto miocardico con bassa pressione di riempimento, es. nell'infarto miocardico acuto, compromessa funzione ventricolare sinistra (Insufficienza ventricolare sinistra), o disfunzione ortostatica. Si deve evitare l'abbassamento della pressione arteriosa sistolica sotto i 90 mmHg.

Deve essere somministrato con cautela in pazienti che soffrono di ipotermia, malnutrizione e grave malattia epatica o renale. Per la stessa ragione, i nitrati orali devono essere somministrati con cautela in pazienti con angina dovuta ad altre cause o con preesistenti condizioni iperdinamiche (aumento anomalo del volume ematico circolante).

Dopo la prima dose si possono presentare sintomi di collasso circolatorio, soprattutto in pazienti con circolazione instabile.

L'ipotensione indotta dai nitrati può essere accompagnata a bradicardia paradossa e aumento dell'angina pectoris.

Poiché i nitrati orali determinano dilatazione venosa, non devono essere somministrati in pazienti con aumentata pressione intracranica. (Un ulteriore incremento della pressione è stato osservato con somministrazioni i.v. di nitroglicerina ad alte dosi).

Le compresse di isosorbide mononitrato contengono lattosio e pertanto 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

In caso di attacco acuto di angina, deve essere somministrato trattamento sublinguale con nitroglicerina spray o compresse al posto di isosorbide mononitrato. L'effetto dell'isosorbide mononitrato non è sufficientemente rapido per il trattamento di un attacco acuto di angina.

È stata descritta la comparsa di tolleranza così come di tolleranza crociata nei confronti di altri nitrati. La somministrazione continua di alte dosi deve essere evitata. Si deve utilizzare la dose minima efficace.

Come per altri nitrati, la terapia con isosorbide mononitrato non deve essere interrotta bruscamente. Sia il dosaggio che la frequenza devono essere ridotti gradualmente. (Vedere paragrafo 4.2).

In pazienti con ridotto transito gastrointestinale, si può verificare una riduzione del rilascio di principio attivo.

I pazienti sottoposti a un trattamento di mantenimento con isosorbide mononitrato devono essere informati che non devono assumere prodotti contenenti inibitori della fosfodiesterasi (es. sildenafil, tadalafil, vardenafil). La terapia con isosorbide mononitrato non deve essere interrotta per prendere prodotti contenenti inibitori della fosfodiesterasi (ad esempio sildenafil, tadalafil, vardenafil), poiché ciò può aumentare il rischio di scatenare un attacco di angina pectoris (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

#### **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione**

L'effetto ipotensivo di isosorbide mononitrato è aumentato quando quest'ultimo è utilizzato contemporaneamente ad inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5, che sono utilizzati nel trattamento della disfunzione erettile. Questo può dar luogo a complicazioni vascolari che mettono in pericolo la vita del paziente. Pertanto, i pazienti trattati con isosorbide mononitrato non devono utilizzare gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (es. sildenafil, tadalafil, vardenafil) (vedere paragrafo 4.3).

L'uso concomitante di medicinali ad azione antipertensiva, es. betabloccanti, calcioantagonisti, vasodilatatori (inclusi neurolettici e antidepressivi triciclici), alprostadil, aldesleukin, antipertensivi, diuretici, antagonisti del recettore dell'angiotensina II ecc. e / o alcool può potenziare l'effetto ipotensivo di isosorbide mononitrato. Questo può verificarsi anche con neurolettici e antidepressivi triciclici.

Segnalazioni suggeriscono che l'uso concomitante di isosorbide mononitrato aumenta i livelli ematici di diidroergotamina e che l'effetto ipertensivo è potenziato.

La sapropterina (tetraidrobiopterina, BH4) è un cofattore dell'ossido nitrico sintetasi. Si raccomanda cautela in caso di uso combinato di medicinali contenenti sapropterina con tutti gli agenti che provocano vasodilatazione operando sul metabolismo o sull'azione dell'ossido nitrico (NO) inclusi i classici donatori di NO (ad esempio trinitrate glicerico (GTN), isosorbide dinitrato (ISDN), isosorbide 5-mononitrato (5-ISMN) e altri).

Non sono disponibili dati relativi ad eventuali interazioni con gli alimenti.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

I dati sull'uso dell'isosorbide mononitrato durante la gravidanza non sono sufficienti a consentire la valutazione di un possibile effetto dannoso. I limitati studi su animali non indicano effetti dannosi sulla gravidanza o sul feto. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di isosorbide mononitrato durante la gravidanza.

### Allattamento

Ci sono evidenze che i nitrati sono escreti nel latte materno e possono causare metaemoglobinemia negli infanti.

Non esistono informazioni sull'escrezione di isosorbide mononitrato nel latte umano, ma alcune escrezioni sembrano possibili. Non sono noti gli effetti di questa esposizione sui lattanti allattati al seno. A scopo precauzionale, l'allattamento deve essere interrotto durante la terapia con isosorbide mononitrato.

### Fertilità

I dati sugli animali non rilevano alcun effetto della terapia con isosorbide mononitrato sulla fertilità di maschi e femmine. Non sono disponibili dati sugli esseri umani.

Pertanto isosorbide mononitrato deve essere usato in gravidanza e durante l'allattamento solo se, a parere del medico, i possibili benefici del trattamento superano i rischi.

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

Occasionalmente l'isosorbide mononitrato può determinare un calo della pressione sanguigna che può causare capogiro. Capogiro, stanchezza o visione annebbiata possono presentarsi nella fase iniziale del trattamento o con l'aumento del dosaggio. In tal caso, non guidare veicoli o usare macchinari. Questo effetto può essere aumentato dall'alcool.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

La maggior parte degli effetti indesiderati sono farmacologicamente mediati e dose dipendenti. La cefalea compare in circa il 25% dei pazienti all'inizio del trattamento e può essere attribuita all'effetto vasodilatatore del preparato; La cefalea di solito scompare entro la prima settimana. È stata riportata ipotensione (con capogiri e nausea). Questo sintomo scompare durante la prosecuzione della terapia.

La frequenza degli eventi avversi è stata classificata come segue:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100, <1/10$ )

Non comune ( $\geq 1/1.000, <1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10.000, <1/1.000$ )

Molto raro ( $<1/10.000$ ),

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

<b>Classificazione per sistemi ed organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Evento avverso</b>
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Capogiro (incluso capogiro posturale), sonnolenza
	Raro	Sincope
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Astenia
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione ortostatica, Ipotensione
	Non comune	Collasso con peggioramento dei sintomi dell'angina pectoris (talvolta accompagnati da bradiaritmia e sincope);  Ipossiemia temporanea con ipossia miocardica in pazienti con coronaropatie.
Patologie cardiache:	Comune	Tachicardia

	Non comune	Angina pectoris aggravata
	Nonnota	Bradycardia parossistica
Patologie gastrointestinali	Non comune	Nausea, vomito, diarrea
	Molto raro	Dispepsia (pirosi)*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Reazioni allergiche cutanee (es. eruzione cutanea, prurito), rossore
	Non nota	Dermatite esfoliativa, rossore, reazioni allergiche cutanee **

\* Molto probabilmente dovuto al rilassamento dello sfintere indotto dal nitrato

\*\* A volte grave

La frequenza della cefalea può essere ridotta iniziando il trattamento con 30 mg nei primi 2-4 giorni e quindi aumentando gradualmente la dose. Un calo della pressione sanguigna potrebbe provocare tachicardia riflessa, capogiri e svenimento.

Sono state segnalate gravi risposte ipotensive per i nitrati organici che includevano nausea, vomito, irrequietezza, pallore e sudorazione eccessiva.

Durante il trattamento con isosorbide mononitrato, si può verificare una temporanea ipossiemia a causa della redistribuzione relativa del flusso sanguigno in aree alveolari ipoventilate. Questo può portare ad ipossia miocardica.

#### 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 [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### **4.9 Sovradosaggio**

##### Esperienza con gli animali

Nei ratti e nei topi, è stata osservata una significativa letalità a dosi orali rispettivamente di 1965 mg/kg e 2581 mg/kg.

##### Esperienza con l'uomo

##### Segni e sintomi

- Cefalea
- Ipotensione (riduzione della pressione arteriosa  $\leq 90$  mmHg)
- Pallore
- Nausea
- Vomito
- Sudorazione
- Pulsazione debole
- Tachicardia
- Vertigine posturale
- Debolezza
- Capogiro
- Ansia
- Pelle arrossata e calda
- Visione annebbiata
- Sincope
- Diarrea

Eccezionalmente può verificarsi aumento della pressione intracranica con confusione e deficit neurologico. Con dosaggi molto elevati la pressione intracranica può essere aumentata. Questo può comportare sintomi di natura celebrale. Raramente può presentarsi metaemoglobinemia (cianosi, ipossiemia, agitazione, depressione respiratoria, convulsioni, aritmie cardiache, insufficienza circolatoria, aumento della pressione intracranica).

E' 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.

### Trattamento

I trattamenti seguenti sono da intendersi come linee guida e sono a discrezione del medico curante.

#### Procedura generale:

- Sospendere l'assunzione di isosorbide mononitrato.
- Considerare terapia diretta a ridurre l'assorbimento (somministrazione di carbone attivo) e in caso di sospetta intossicazione grave considerare la lavanda gastrica (laddove possibile entro un'ora dall'ingestione).
- Procedura generale in caso di ipotensione associata ai nitrati:
  - Il paziente deve essere tenuto in posizione orizzontale con le gambe sollevate e la testa abbassata.
  - Somministrare ossigeno.
  - Espandere il volume plasmatico (liquidi endovena)
  - Trattamenti specifici anti-shock (ricovero del paziente in terapia intensiva)

#### Procedura speciale:

- Aumentare la pressione arteriosa se essa è molto bassa
- Trattamento della metaemoglobinemia:
  - terapia riduttiva di scelta con vitamina C, di blu di metilene o blu di toluidina.
  - somministrazione di ossigeno (se necessario)
  - iniziare ventilazione artificiale
  - emodialisi (se necessario)
- Procedure di rianimazione

#### In caso di ipotensione persistente

- Somministrazione di norepinefrina HCl o dopamina.

#### Trattamento della metaemoglobinemia

- Somministrazione dell'antidoto:
  - blu di metilene: fino a 50 ml di una soluzione all'1% i.v.;
  - vitamina C: 1 g p.o. o come sale sodico i.v.;
  - blu di toluidina: inizialmente 2 - 4 mg/kg peso corporeo rigorosamente i.v.; se necessario ripetere più volte ad intervalli di un'ora con 2 mg/kg peso corporeo.
- Se necessario, ricorrere alla ventilazione artificiale.
- Per grave metaemoglobinemia refrattaria (metHEB > 70%) considerare l'emodialisi e la trasfusione.

In caso di segni di arresto respiratorio o circolatorio, iniziare immediatamente le misure di rianimazione.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: VASODILATATORI USATI NELLE MALATTIE CARDIACHE;  
Nitrati organici Codice ATC: C01DA14

L'isosorbide mononitrato è un nitrato organico che come altri nitrati cardioattivi, è un vasodilatatore. Produce in misura maggiore diminuzione della pressione ventricolare telediastolica destra e sinistra rispetto a diminuzione della pressione arteriosa sistemica, riducendo così il postcarico e soprattutto il precarico del cuore. Questo preparato è una forma a rilascio prolungato di isosorbide mononitrato, un metabolita attivo dell'isosorbide dinitrato. I nitrocomposti determinano un rilassamento dose dipendente della muscolatura liscia. L'effetto terapeutico dipende dal dosaggio e dalla risposta individuale.

L'isosorbide mononitrato influenza l'apporto di ossigeno in caso di ischemia miocardica determinando la redistribuzione del flusso ematico lungo i vasi collaterali e dalle regioni epicardica alla regione endocardica mediante dilatazione selettiva dei grandi vasi epicardici. A basse dosi determina una vasodilatazione venosa ed un ridotto ritorno venoso al cuore (riduzione del preload). Dosi elevate possono anche causare dilatazione arteriosa e ridotta resistenza vascolare (riduzione dell'afterload). L'isosorbide mononitrato riduce il carico sul cuore mediante vasodilatazione venosa e arteriosa e può avere un effetto vasodilatatorio diretto sulle coronarie. Riducendola pressione e il volume telediastolici, riduce la pressione all'interno del ventricolo e quindi migliora il flusso sanguigno a livello subendocardico. L'effetto finale dell'isosorbide mononitrato è una riduzione del carico sul cuore e un miglior apporto di ossigeno al miocardio.

L'isosorbide mononitrato è usato per il trattamento profilattico dell'angina pectoris.

### **Meccanismo d'azione**

Come tutti i nitrati organici, isosorbide mononitrato agisce come donatore di ossido nitrico (NO). L'ossido nitrico causa un rilassamento della muscolatura liscia vascolare attraverso la stimolazione della guanil-ciclastasi e il successivo aumento della concentrazione intracellulare di guanosina monofosfato ciclico (cGMP). Viene quindi stimolata una protein chinasi cGMP-dipendente, con conseguente alterazione della fosforilazione di diverse proteine nelle cellule muscolari lisce. Questo porta infine alla defosforilazione della catena leggera della miosina e alla diminuzione del tono della muscolatura liscia.

Il trattamento continuo con preparati a base di nitrato è associato allo sviluppo di tolleranza. Per questo motivo, le compresse dovrebbero essere prese una volta al giorno per raggiungere un intervallo con bassa concentrazione di nitrato.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

L'isosorbide mononitrato viene assorbito rapidamente ed i picchi plasmatici sono raggiunti approssimativamente 1 ora dopo la somministrazione orale.

In seguito a somministrazione orale, la biodisponibilità dell'isosorbide mononitrato è del 100% e non subisce alcun effetto di primo passaggio.

L'isosorbide mononitrato viene eliminato dal plasma con un'emivita di circa 5,1 ore. Esso viene metabolizzato in isosorbide-5-MN-glucuronide, con un'emivita di circa 2,5 ore. Esso viene inoltre eliminato immodificato nelle urine.

Dopo dosi orali multiple, i livelli plasmatici sono coerenti con quanto previsto in base ai parametri cinetici di una dose singola.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### **Tossicità acuta**

Studi sulla tossicità acuta in topi e ratti per differenti vie di somministrazione indicano una tossicità acuta bassa (DL50 orale approssimativamente 2.000 – 2.500 mg/kg peso corporeo).

#### **Tossicità cronica**

La tossicità a lungo termine è stata testata nei ratti per 78 settimane e nei cani per 52 settimane. Le prime reazioni tossiche si verificano rispettivamente a dosaggi di 90 mg/kg (cane) e 405 mg/kg (ratti). Pertanto considerando il dosaggio raccomandato nell'uomo tra 20 e 30 mg/die, l'indice terapeutico può essere definito alto.

#### **Studi sulla riproduzione**

Questi studi hanno incluso uno studio sulla fertilità e la riproduzione in due generazioni di ratti; studi di teratologia nei ratti e conigli; e uno studio peri-post-natale su ratti. I dosaggi impiegati sono stati generalmente alti e hanno prodotto effetti tossici materni alla dose più elevata. Non sono stati osservati effetti teratogeni di isosorbide mononitrato.

#### **Mutagenesi**

Isosorbide mononitrato è stato testato in diversi studi sia in vitro che in vivo (test di Ames, linfociti periferici umani, midollo osseo di ratti e criceti, test V 79, test SCE) per i possibili effetti mutageni. Poiché tutti i test sono risultati negativi il rischio mutageno nell'uomo è considerato basso.

#### **Carcinogenesi**

Né gli studi di tossicità a lungo termine su ratti e cani, né uno studio speciale di carcinogenesi, eseguito su ratti per oltre 125 settimane (maschi) e 138 settimane (femmine), hanno indicato proprietà neoplastiche di isosorbide mononitrato. Pertanto, si può concludere che il rischio di carcinogenesi nell'uomo è basso.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina (PH 102) (E460)

Sodio amido glicolato (tipo-A)

Silice colloidale anidra (E551)

Magnesio stearato (E470b)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Conservare nella confezione originale.

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

Blister Al/PVC e blister Al/PVC-PVDC con 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 80, 84, 90, 100, 200 o 500 compresse in una scatola.

Confezioni: 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 80, 84, 90, 100, 200 o 500 compresse rivestite con film.  
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare

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

Accord Healthcare Italia S.r.l.

Largo Esterle, 4  
20052 Monza (MB)

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

AIC n.

040434019 - "20 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
040434336 - "20 MG COMPRESSE" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
040434021 - "20 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
040434033 - "20 MG COMPRESSE" 40 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
040434045 - "20 MG COMPRESSE" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
040434348 - "20 MG COMPRESSE" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
040434351 - "20 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
040434058 - "20 MG COMPRESSE" 80 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
040434363 - "20 MG COMPRESSE" 84 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
040434060 - "20 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
040434072 - "20 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
040434375 - "20 MG COMPRESSE" 200 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
040434084 - "20 MG COMPRESSE" 500 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
040434096 - "20 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
040434437 - "20 MG COMPRESSE" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
040434108 - "20 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
040434110 - "20 MG COMPRESSE" 40 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
040434122 - "20 MG COMPRESSE" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
040434449 - "20 MG COMPRESSE" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
040434452 - "20 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
040434134 - "20 MG COMPRESSE" 80 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
040434464 - "20 MG COMPRESSE" 84 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
040434146 - "20 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
040434159 - "20 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
040434476 - "20 MG COMPRESSE" 200 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
040434161 - "20 MG COMPRESSE" 500 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

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

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

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Isosorbide Mononitrato AHCL 40 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 40 mg di isosorbide mononitrato.  
Eccipiente(i) con effetti noti: 10 mg di lattosio monoidrato/compressa  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

#### Compressa

#### Isosorbide Mononitrato AHCL 40 mg compresse:

Compresse non rivestite, di colore da bianco a biancastro, rotonde, piatte, con bordi smussati, con impresso 'AT' su di un lato e con linea di incisione sull'altro. Le compresse possono essere divise in due metà uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento profilattico dell'angina pectoris.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

##### Adulti

La dose abituale di isosorbide mononitrato è di 1 compressa da 40 mg di isosorbide mononitrato, assunta in modo asimmetrico (per consentire un intervallo a bassa concentrazione di nitrato) 2 o 3 volte al giorno.

La dose può essere aumentata fino a 120 mg al giorno.

Il dosaggio deve essere adattato in base alla risposta clinica del paziente. Si deve utilizzare la dose minima efficace.

In pazienti che assumono isosorbide mononitrato due volte al giorno, la seconda dose deve essere assunta 8 ore dopo la prima dose. Se la dose è tre volte al giorno, assumerne una ogni 6 ore. In questo modo si ottiene un intervallo con assenza di nitrato di 6-8 ore.

La dose massima è di 3 compresse da 40 mg di isosorbide mononitrato al giorno.

Per prevenire eventuali effetti indesiderati iniziali, potrebbe essere opportuno incominciare il trattamento con la dose minima e quindi aumentarla fino alla dose necessaria.

Per prevenire tolleranza si raccomanda di mantenere il dosaggio il più basso possibile e di assicurare un sufficiente intervallo libero da nitrati per recuperare la sensibilità (la prima dose al mattino e l'ultima dose nel tardo pomeriggio, es. alle 8 e alle 15).

La durata del trattamento è stabilita dal medico curante.

Come per altri nitrati, la terapia con isosorbide mononitrato non deve essere interrotta bruscamente. Sia il dosaggio che la frequenza di assunzione devono essere ridotti gradualmente (vedere paragrafo 4.4).

### Anziani

Non c'è evidenza che suggerisca che negli anziani sia necessario un aggiustamento del dosaggio.

### Popolazione pediatrica

Al momento non sono disponibili dati sulla sicurezza e sull'efficacia dell'isosorbide mononitrato nei bambini.

### Per somministrazione orale.

### Modo di somministrazione

La compressa deve essere ingerita intera, dopo i pasti, senza masticare con poco liquido.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità all'isosorbide mononitrato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

L'isosorbide mononitrato non deve essere utilizzato in caso di infarto miocardico acuto con bassa pressione di riempimento, insufficienza circolatoria acuta (shock, collasso circolatorio), o cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (HOCM), pericardite costrittiva, bassa pressione di riempimento cardiaco, stenosi della valvola aortica/mitralica e patologie associate ad una aumentata pressione intracranica ad es. inseguito a trauma cranico compresa l'emorragia cerebrale.

L'isosorbide mononitrato non deve essere somministrato a pazienti con grave anemia, grave ipotensione, glaucoma ad angolo chiuso o grave ipovolemia.

Gli inibitori della 5-fosfodiesterasi (ad es. sildenafil, tadalafil e vardenafil) potenziano gli effetti ipotensivi dei nitrati e pertanto la loro co-somministrazione con nitrati o donatori di ossido nitrico è controindicata (vedere paragrafo 4.5)

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

In alcuni pazienti l'uso di isosorbide mononitrato può dare origine a ipotensione posturale e sincope. Grave ipotensione posturale con confusione della mente e capogiro si osserva frequentemente dopo assunzione di alcolici.

La dilatazione vascolare può accelerare la congestione venosa con ridotto ritorno al cuore, ipotensione e tachicardia riflessa. Di conseguenza, i nitrati orali non devono essere somministrati a pazienti sensibili agli effetti ipotensivi, come i pazienti con ipotensione preesistente, shock, collasso vascolare o malattie cerebrovascolari importanti, anemia grave o ipertiroidismo. L'isosorbide mononitrato deve essere somministrato con cautela in pazienti con una storia recente di infarto miocardico con bassa pressione di riempimento, es. nell'infarto miocardico acuto, compromessa funzione ventricolare sinistra (Insufficienza ventricolare sinistra), o disfunzione ortostatica. Si deve evitare l'abbassamento della pressione arteriosa sistolica sotto i 90 mmHg.

Deve essere somministrato con cautela in pazienti che soffrono di ipotermia, malnutrizione e grave malattia epatica o renale. Per la stessa ragione, i nitrati orali devono essere somministrati con cautela in pazienti con angina dovuta ad altre cause o con preesistenti condizioni iperdinamiche (aumento anomalo del volume ematico circolante).

Dopo la prima dose si possono presentare sintomi di collasso circolatorio, soprattutto in pazienti con circolazione instabile.

L'ipotensione indotta dai nitrati può essere accompagnata a bradicardia paradossa e aumento dell'angina pectoris.

Poiché i nitrati orali determinano dilatazione venosa, non devono essere somministrati in pazienti con aumentata pressione intracranica. (Un ulteriore incremento della pressione è stato osservato con somministrazioni i.v. di nitroglicerina ad alte dosi).

Le compresse di isosorbide mononitrato contengono lattosio e pertanto 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

In caso di attacco acuto di angina, deve essere somministrato trattamento sublinguale con nitroglicerina spray o compresse al posto di isosorbide mononitrato. L'effetto dell'isosorbide mononitrato non è sufficientemente rapido per il trattamento di un attacco acuto di angina.

È stata descritta la comparsa di tolleranza così come di tolleranza crociata nei confronti di altri nitrati. La somministrazione continua di alte dosi deve essere evitata. Si deve utilizzare la dose minima efficace.

Come per altri nitrati, la terapia con isosorbide mononitrato non deve essere interrotta bruscamente. Sia il dosaggio che la frequenza devono essere ridotti gradualmente. (Vedere paragrafo 4.2).

In pazienti con ridotto transito gastrointestinale, si può verificare una riduzione del rilascio di principio attivo.

I pazienti sottoposti a un trattamento di mantenimento con isosorbide mononitrato devono essere informati che non devono assumere prodotti contenenti inibitori della fosfodiesterasi (es. sildenafil, tadalafil, vardenafil). La terapia con isosorbide mononitrato non deve essere interrotta per prendere prodotti contenenti inibitori della fosfodiesterasi (ad esempio sildenafil, tadalafil, vardenafil), poiché ciò può aumentare il rischio di scatenare un attacco di angina pectoris (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

#### **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione**

L'effetto ipotensivo di isosorbide mononitrato è aumentato quando quest'ultimo è utilizzato contemporaneamente ad inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5, che sono utilizzati nel trattamento della disfunzione erettile. Questo può dar luogo a complicazioni vascolari che mettono in pericolo la vita del paziente. Pertanto, i pazienti trattati con isosorbide mononitrato non devono utilizzare gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (es. sildenafil, tadalafil, vardenafil) (vedere paragrafo 4.3).

L'uso concomitante di medicinali ad azione antipertensiva, es. betabloccanti, calcioantagonisti, vasodilatatori (inclusi neurolettici e antidepressivi triciclici), alprostadil, aldesleukin, antipertensivi, diuretici, antagonisti del recettore dell'angiotensina II ecc. e / o alcool può potenziare l'effetto ipotensivo di isosorbide mononitrato. Questo può verificarsi anche con l'abuso di neurolettici e antidepressivi triciclici.

Segnalazioni suggeriscono che l'uso concomitante di isosorbide mononitrato aumenta i livelli ematici di diidroergotamina e che l'effetto ipertensivo è potenziato.

La sapropterina (tetraidrobiopterina, BH4) è un cofattore dell'ossido nitrico sintetasi. Si raccomanda cautela in caso di uso combinato di medicinali contenenti sapropterina con tutti gli agenti che provocano vasodilatazione operando sul metabolismo o sull'azione dell'ossido nitrico (NO) inclusi i classici donatori di NO (ad esempio trinitrate glicerico (GTN), isosorbide dinitrato (ISDN), isosorbide 5-mononitrato (5-ISMN) e altri).

Non sono disponibili dati relativi ad eventuali interazioni con gli alimenti.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

I dati sull'uso dell'isosorbide mononitrato durante la gravidanza non sono sufficienti a consentire la valutazione di un possibile effetto dannoso. I Limitati studi su animali non indicano effetti dannosi sulla gravidanza o sul feto. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di isosorbide mononitrato durante la gravidanza.

### Allattamento

Ci sono evidenze che i nitrati sono escreti nel latte materno e possono causare metaemoglobinemia negli infanti.

Non esistono informazioni sull'escrezione di isosorbide mononitrato nel latte umano, ma alcune escrezioni sembrano possibili. Non sono noti gli effetti di questa esposizione sui lattanti allattati al seno. A scopo precauzionale, l'allattamento deve essere interrotto durante la terapia con isosorbide mononitrato.

### Fertilità

I dati sugli animali non rilevano alcun effetto della terapia con isosorbide mononitrato sulla fertilità di maschi e femmine. Non sono disponibili dati sugli esseri umani.

Pertanto isosorbide mononitrato deve essere usato in gravidanza e durante l'allattamento solo se, a parere del medico, i possibili benefici del trattamento superano i rischi.

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

Occasionalmente l'isosorbide mononitrato può determinare un calo della pressione sanguigna che può causare capogiro. Capogiro, stanchezza o visione annebbiata possono presentarsi nella fase iniziale del trattamento o con l'aumento del dosaggio. In tal caso, non guidare veicoli o usare macchinari. Questo effetto può essere aumentato dall'alcool.

## **4.8 Effetti indesiderati**

La maggior parte degli effetti indesiderati sono farmacologicamente mediati e dose dipendenti. La cefalea compare in circa il 25% dei pazienti all'inizio del trattamento e può essere attribuita all'effetto vasodilatatore del preparato; la cefalea di solito scompare entro la prima settimana. È stata riportata ipotensione (con capogiri e nausea). Questo sintomo scompare durante la prosecuzione della terapia.

La frequenza degli eventi avversi è stata classificata come segue:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100, <1/10$ )

Non comune ( $\geq 1/1.000, <1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10.000, <1/1.000$ )

Molto raro ( $<1/10.000$ ),

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

<b>Classificazione per sistemi ed organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Evento avverso</b>
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Capogiro (incluso capogiro posturale), sonnolenza
	Raro	Sincope
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Astenia
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione ortostatica, Ipotensione
	Non comune	Collasso con peggioramento dei sintomi dell'angina pectoris (talvolta accompagnati da bradiaritmia e sincope);

		Ipossiemia temporanea con ipossia miocardica in pazienti con coronaropatie.
Patologie cardiache:	Comune	Tachicardia
	Non comune	Angina pectoris aggravata
	Non nota	Bradycardia parossistica
Patologie gastrointestinali	Non comune	Nausea, vomito, diarrea
	Molto raro	Dispepsia (pirosi)*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Reazioni allergiche cutanee (es. eruzione cutanea, prurito), rossore
	Non nota	Dermatite esfoliativa, rossore, reazioni allergiche cutanee **

\* Molto probabilmente dovuto al rilassamento dello sfintere indotto dal nitrito

\*\* A volte grave

La frequenza della cefalea può essere ridotta iniziando il trattamento con 30 mg nei primi 2-4 giorni e quindi aumentando gradualmente la dose. Un calo della pressione sanguigna potrebbe provocare tachicardia riflessa, capogiri e svenimento.

Sono state segnalate gravi risposte ipotensive per i nitrati organici che includevano nausea, vomito, irrequietezza, pallore e sudorazione eccessiva.

Durante il trattamento con isosorbide mononitrato, si può verificare una temporanea ipossiemia a causa della redistribuzione relativa del flusso sanguigno in aree alveolari ipoventilate. Questo può portare ad ipossia miocardica.

#### 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 [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### **4.9 Sovradosaggio**

##### Esperienza con gli animali

Nei ratti e nei topi, è stata osservata una significativa letalità a dosi orali rispettivamente di 1965mg/kg e 2581mg/kg.

##### Esperienza con l'uomo

##### Segni e sintomi

- Cefalea
- Ipotensione (riduzione della pressione arteriosa  $\leq 90$  mmHg)
- Pallore
- Nausea
- Vomito
- Sudorazione
- Pulsazione debole
- Tachicardia
- Vertigine posturale
- Debolezza
- Capogiro
- Ansia
- Pelle arrossata e calda

- Visione annebbiata
- Sincope
- Diarrea

Eccezionalmente può verificarsi aumento della pressione intracranica con confusione e deficit neurologico. Con dosaggi molto elevati la pressione intracranica può essere aumentata. Questo può comportare sintomi di natura celebrale. Raramente può presentarsi metaemoglobinemia (cianosi, ipossiemia, agitazione, depressione respiratoria, convulsioni, aritmie cardiache, insufficienza circolatoria, aumento della pressione intracranica).

E' 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.

### Trattamento

I trattamenti seguenti sono da intendersi come linee guida e sono a discrezione del medico curante.

#### Procedura generale:

- Sospendere l'assunzione di isosorbide mononitrato.
- Considerare terapia diretta a ridurre l'assorbimento (somministrazione di carbone attivo) e in caso di sospetta intossicazione grave considerare la lavanda gastrica (laddove possibile entro un'ora dall'ingestione).
- Procedura generale in caso di ipotensione associata ai nitrati:
  - Il paziente deve essere tenuto in posizione orizzontale con le gambe sollevate e la testa abbassata.
  - Somministrare ossigeno.
  - Espandere il volume plasmatico (liquidi endovena)
  - Trattamenti specifici anti-shock (ricovero del paziente in terapia intensiva)

#### Procedura speciale:

- Aumentare la pressione arteriosa se essa è molto bassa
- Trattamento della metaemoglobinemia:
  - terapia riduttiva di scelta con vitamina C, di blu di metilene o blu di toluidina.
  - somministrazione di ossigeno (se necessario)
  - iniziare ventilazione artificiale
  - emodialisi (se necessario)
- Procedure di rianimazione

#### In caso di ipotensione persistente

- Somministrazione di norepinefrina HCl o dopamina.

#### Trattamento della metaemoglobinemia

- Somministrazione dell'antidoto:
  - blu di metilene: fino a 50 ml di una soluzione all'1% i.v.;
  - vitamina C: 1 g p.o. o come sale sodico i.v.;
  - blu di toluidina: inizialmente 2 - 4 mg/kg peso corporeo rigorosamente i.v.; se necessario ripetere più volte ad intervalli di un'ora con 2 mg/kg peso corporeo.
- Se necessario, ricorrere alla ventilazione artificiale.
- Per grave metaemoglobinemia refrattaria (metHEB > 70%) considerare l'emodialisi e la trasfusione.

In caso di segni di arresto respiratorio o circolatorio, iniziare immediatamente le misure di rianimazione.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

## 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: VASODILATATORI USATI NELLE MALATTIE CARDIACHE;  
Nitrati organici Codice ATC: C01DA14

L'isosorbide mononitrato è un nitrato organico che come altri nitrati cardioattivi, è un vasodilatatore. Produce in misura maggiore diminuzione della pressione ventricolare telediastolica destra e sinistra rispetto a diminuzione della pressione arteriosa sistemica, riducendo così il postcarico e soprattutto il precarico del cuore. Questo preparato è una forma a rilascio prolungato di isosorbide mononitrato, un metabolita attivo dell'isosorbide dinitrato. I nitrocomposti determinano un rilassamento dose dipendente della muscolatura liscia. L'effetto terapeutico dipende dal dosaggio e dalla risposta individuale.

L'isosorbide mononitrato influenza l'apporto di ossigeno in caso di ischemia miocardica determinando la ridistribuzione del flusso ematico lungo i vasi collaterali e dalle regioni epicardica alla regione endocardica mediante dilatazione selettiva dei grandi vasi epicardici. A basse dosi determina una vasodilatazione venosa ed un ridotto ritorno venoso al cuore (riduzione del preload). Dosi elevate possono anche causare dilatazione arteriosa e ridotta resistenza vascolare (riduzione dell'afterload). L'isosorbide mononitrato riduce il carico sul cuore mediante vasodilatazione venosa e arteriosa e può avere un effetto vasodilatatorio diretto sulle coronarie. Riducendola pressione e il volume telediastolici, riduce la pressione all'interno del ventricolo e quindi migliora il flusso sanguigno a livello subendocardico. L'effetto finale dell'isosorbide mononitrato è una riduzione del carico sul cuore e un miglior apporto di ossigeno al miocardio.

L'isosorbide mononitrato è usato per il trattamento profilattico dell'angina pectoris.

### Meccanismo d'azione

Come tutti i nitrati organici, isosorbide mononitrato agisce come donatore di ossido nitrico (NO). L'ossido nitrico causa un rilassamento della muscolatura liscia vascolare attraverso la stimolazione della guanil-ciclastasi e il successivo aumento della concentrazione intracellulare di guanosina monofosfato ciclico (cGMP). Viene quindi stimolata una protein chinasi cGMP-dipendente, con conseguente alterazione della fosforilazione di diverse proteine nelle cellule muscolari lisce. Questo porta infine alla defosforilazione della catena leggera della miosina e alla diminuzione del tono della muscolatura liscia.

Il trattamento continuo con preparati a base di nitrato è associato allo sviluppo di tolleranza. Per questo motivo, le compresse dovrebbero essere prese una volta al giorno per raggiungere un intervallo con bassa concentrazione di nitrato.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'isosorbide mononitrato viene assorbito rapidamente ed i picchi plasmatici sono raggiunti approssimativamente 1 ora dopo la somministrazione orale.

In seguito a somministrazione orale, la biodisponibilità dell'isosorbide mononitrato è del 100% e non subisce alcun effetto di primo passaggio.

L'isosorbide mononitrato viene eliminato dal plasma con un'emivita di circa 5,1 ore. Esso viene metabolizzato in isosorbide-5-MN-glucuronide, con un'emivita di circa 2,5 ore. Esso viene inoltre eliminato immodificato nelle urine.

Dopo dosi orali multiple, i livelli plasmatici sono coerenti con quanto previsto in base ai parametri cinetici di una dose singola.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### **Tossicità acuta**

Studi sulla tossicità acuta in topi e ratti per differenti vie di somministrazione indicano una tossicità acuta bassa (DL50 orale approssimativamente 2.000 – 2.500 mg/kg peso corporeo).

#### **Tossicità cronica**

La tossicità a lungo termine è stata testata nei ratti per 78 settimane e nei cani per 52 settimane. Le prime reazioni tossiche si verificano rispettivamente a dosaggi di 90 mg/kg (cane) e 405 mg/kg (ratti). Pertanto considerando il dosaggio raccomandato nell'uomo tra 20 e 30 mg/die, l'indice terapeutico può essere definito alto.

#### **Studi sulla riproduzione**

Questi studi hanno incluso uno studio sulla fertilità e la riproduzione in due generazioni di ratti; studi di teratologia nei ratti e conigli; e uno studio peri-post-natale su ratti. I dosaggi impiegati sono stati generalmente alti e hanno prodotto effetti tossici materni alla dose più elevata. Non sono stati osservati effetti teratogeni di isosorbide mononitrato.

#### **Mutagenesi**

Isosorbide mononitrato è stato testato in diversi studi sia in vitro che in vivo (test di Ames, linfociti periferici umani, midollo osseo di ratti e criceti, test V 79, test SCE) per i possibili effetti mutageni. Poiché tutti i test sono risultati negativi il rischio mutageno nell'uomo è considerato basso.

#### **Carcinogenesi**

Né gli studi di tossicità a lungo termine su ratti e cani, né uno studio speciale di carcinogenesi, eseguito su ratti per oltre 125 settimane (maschi) e 138 settimane (femmine), hanno indicato proprietà neoplastiche di isosorbide mononitrato. Pertanto, si può concludere che il rischio di carcinogenesi nell'uomo è basso.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina (PH 102) (E460)

Sodio amido glicolato (tipo-A)

Silice colloidale anidra (E551)

Magnesio stearato (E470b)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Conservare nella confezione originale.

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

Blister Al/PVC e blister Al/PVC-PVDC con 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 80, 84, 90, 100, 200 o 500 compresse in una scatola.

Confezioni: 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 80, 84, 90, 100, 200 o 500 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare

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

Accord Healthcare Italia S.r.l.

Largo Esterle, 4

20052 Monza (MB)

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

AIC n.

040434173 - "40 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
040434387 - "40 MG COMPRESSE" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
040434185 - "40 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
040434197 - "40 MG COMPRESSE" 40 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
040434209 - "40 MG COMPRESSE" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
040434399 - "40 MG COMPRESSE" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
040434401 - "40 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
040434211 - "40 MG COMPRESSE" 80 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
040434413 - "40 MG COMPRESSE" 84 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
040434223 - "40 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
040434235 - "40 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
040434425 - "40 MG COMPRESSE" 200 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
040434247 - "40 MG COMPRESSE" 500 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
040434250 - "40 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
040434488 - "40 MG COMPRESSE" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
040434262 - "40 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
040434274 - "40 MG COMPRESSE" 40 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
040434286 - "40 MG COMPRESSE" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
040434490 - "40 MG COMPRESSE" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
040434502 - "40 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
040434298 - "40 MG COMPRESSE" 80 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
040434514 - "40 MG COMPRESSE" 84 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
040434300 - "40 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
040434312 - "40 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
040434526 - "40 MG COMPRESSE" 200 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL  
040434324 - "40 MG COMPRESSE" 500 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

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

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