

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE:

ELAN 20 mg compresse
ELAN 40 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa di Elan 20 mg contiene:
Principio attivo: isosorbide mononitrato 20 mg.
Eccipiente con effetto noto : **lattosio monoidrato**

Ogni compressa di Elan 40 mg contiene:
Principio attivo: isosorbide mononitrato 40 mg.
Eccipiente con effetto noto: **lattosio monoidrato**

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Elan 20 mg compresse si presenta come una compressa bianca, rotonda e piatta con bordo smussato, linea di frattura e incisione (E/20) sul lato superiore e tondeggiante sul lato inferiore.

Elan 40 mg compressa si presenta come una compressa bianca, rotonda e piatta con bordo smussato, linea di frattura e incisione (E/40) sul lato superiore e tondeggiante sul lato inferiore.

La compressa può essere divisa in due parti uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Terapia di mantenimento dell'insufficienza coronarica, prevenzione degli attacchi di angina pectoris, trattamento post-infarto miocardico, terapia di mantenimento dell'insufficienza cardiaca congestizia cronica, anche in associazione a cardiotonici e diuretici. Per il suo profilo farmacologico, ELAN non è idoneo al controllo degli episodi stenocardici acuti.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio deve essere definito in accordo alla risposta clinica del paziente. Deve essere utilizzata la più bassa dose efficace.

Salvo diversa prescrizione medica, viene consigliata per la terapia prolungata la seguente posologia:

ELAN 20 mg: 1 compressa due volte al giorno o tre volte al giorno.
La dose può essere aumentata sino ad un massimo di 2 compresse tre volte al giorno.

ELAN 40 mg: 1 compressa due volte al giorno o tre volte al giorno.
Il dosaggio può essere adattato dal medico all'esigenza del singolo paziente.

Nei pazienti che assumono Elan due volte al giorno, la seconda dose deve essere assunta 8 ore dopo la prima dose.

Se la dose è di una compressa tre volte al giorno, assumerne una ogni sei ore, con un intervallo libero da trattamento di 12 ore ogni 24 ore.

Nei pazienti con labilità circolatoria possono manifestarsi sintomi di collasso alla prima assunzione. Questi sintomi, così come la cefalea da nitrati, possono essere in larga misura evitati iniziando il trattamento con mezza compressa al mattino e mezza alla sera.

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

Popolazioni speciali

Anziani

Non ci sono evidenze che suggeriscano la necessità di un aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Elan nei bambini non sono state ancora stabilite.

4.3. Controindicazioni

- ipersensibilità al principio attivo, ad altri nitrati o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- shock cardiogeno (a meno che sia mantenuta una sufficiente pressione telediastolica per mezzo di adeguati provvedimenti)
- cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva
- pericardite costrittiva
- tamponamento cardiaco
- insufficienza circolatoria acuta (shock, collasso)
- grave ipotensione (pressione sanguigna sistolica < 90 mmHg)
- grave anemia
- grave ipovolemia
- somministrazione congiunta di inibitori della fosfodiesterasi (ad es. sildenafil, tadalafil, vardenafil) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
- somministrazione congiunta di medicinali contenenti riociguat (vedere paragrafo 4.5)

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Elan deve essere usato solo con particolare cautela e sotto controllo medico nelle seguenti condizioni:

- bassa pressione di riempimento, per es. nell'infarto miocardico acuto, in caso di compromessa funzionalità del ventricolo sinistro (insufficienza ventricolare sinistra). Deve essere evitata la riduzione della pressione sanguigna sistolica al di sotto di 90 mmHg
- stenosi aortica e/o mitralica
- patologie associate ad un aumento della pressione intracranica (tuttavia, fino ad ora, un ulteriore incremento della pressione intracranica è stato osservato solo in seguito alla somministrazione endovenosa di nitroglicerina ad alte dosi)
- trauma cranico, emorragia cerebrale
- disfunzione ortostatica
- infarto acuto del miocardio

L'insorgenza dell'effetto di Elan non è sufficientemente rapida per il trattamento di un attacco anginoso acuto.

E' stata descritta la comparsa di tolleranza (diminuzione dell'efficacia), così come di tolleranza crociata nei confronti di altri farmaci contenenti nitrati (diminuzione dell'effetto in caso di terapia antecedente con un altro farmaco contenente nitrato). Per prevenire una

diminuzione o perdita di efficacia deve essere evitata la somministrazione continua di alte dosi.

Somministrare con cautela nei pazienti affetti da glaucoma. In caso di ipotensione arteriosa il preparato deve essere somministrato solo dietro prescrizione del medico.

I pazienti sottoposti a terapia di mantenimento con Elan devono essere informati di non utilizzare prodotti contenenti inibitori della fosfodiesterasi (es. sildenafil, tadalafil, vardenafil). La terapia con Elan non deve essere interrotta per assumere prodotti contenenti inibitori della fosfodiesterasi (es. sildenafil, tadalafil, vardenafil) poiché ciò può incrementare il rischio di comparsa di un attacco di angina (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

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

Elan, dilatando i vasi endocranici, può provocare nel periodo iniziale della terapia cefalea che, in soggetti sensibili, può essere grave e persistente (vedere paragrafo 4.2).

In studi clinici su pazienti con angina pectoris sono stati segnalati attacchi di angina provocati come "rebound" di effetti emodinamici subito dopo la sospensione di nitrati. E' necessario, quindi, sospendere gradualmente l'isosorbide mononitrato quando si deve terminare la terapia.

Si deve prestare cautela in quei pazienti con ipossiemia e con squilibrio del rapporto ventilazione/perfusione causati da patologia polmonare o insufficienza cardiaca ischemica. Essendo un potente vasodilatatore, isosorbide mononitrato potrebbe aumentare la perfusione delle aree poco ventilate, aggravando lo squilibrio del rapporto ventilazione/perfusione ed un'ulteriore diminuzione della pressione parziale arteriosa dell'ossigeno.

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. Durante il trattamento con isosorbide mononitrato si dovrebbe evitare il consumo di bevande alcoliche in quanto ne potrebbe potenziare gli effetti ipotensivi e vasodilatatori (vedere paragrafo 4.5).

A causa della presenza di lattosio, pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'assunzione contemporanea di farmaci antipertensivi, ad esempio beta bloccanti, calcio antagonisti, vasodilatatori, ACE inibitori, inibitori delle monoamminossidasi ecc. e/o alcool può potenziare l'effetto ipotensivo di Elan. Questo può verificarsi anche con neurolettici e antidepressivi triciclici.

L'assunzione concomitante di isosorbide mononitrato con ACE inibitori o vasodilatatori arteriosi potrebbe essere desiderabile, a meno che gli effetti antipertensivi siano eccessivi. In tal caso è necessario ridurre il dosaggio di uno o entrambi i medicinali.

L'effetto ipotensivo di Elan è aumentato se quest'ultimo è somministrato contemporaneamente ad inibitori della fosfodiesterasi (ad es. sildenafil, tadalafil, vardenafil) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Questo può dar luogo a complicazioni cardiovascolari che mettono in pericolo la vita del paziente. Pertanto, pazienti in terapia con Elan non devono utilizzare inibitori della fosfodiesterasi (ad es. sildenafil, tadalafil, vardenafil).

L'uso concomitante di Elan con medicinali contenenti riociguat, stimolatore della guanilatociclastasi, può causare ipotensione. Pertanto la somministrazione congiunta è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Alcune segnalazioni suggeriscono che, se co-somministrato Isosorbide mononitrato può aumentare i livelli ematici di diidroergotamina e il suo effetto ipertensivo.

Il farmaco può agire quale antagonista della noradrenalina, dell'acetilcolina, dell'istamina e di altre sostanze.

La sapropterina (tetraidrobiopterina (BH4)) è un cofattore della sintetasi dell'ossido nitrico. Si raccomanda cautela nell'uso concomitante di medicinali contenenti sapropterina e tutti gli agenti che causano vasodilatazione per interazione o azione sul metabolismo dell'ossido nitrico (NO), inclusi i tradizionali donatori di NO (ad esempio gliceriltrinitrato (GTN), isosorbidedinitrato (ISDN), isosorbidedimonitrato ed altri).

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi sulla riproduzione condotti in ratti e conigli a dosi fino alla tossicità per la madre non hanno mostrato evidenze di danni al feto causati da isosorbide mononitrato. Tuttavia non vi sono studi adeguati e ben controllati nelle donne in gravidanza.

Poiché gli studi sugli animali non sono sempre predittivi della risposta nell'uomo, Elan deve essere utilizzato in gravidanza solo se strettamente necessario ed esclusivamente dietro supervisione medica.

Allattamento

Le evidenze disponibili sono inadeguate o non conclusive nel determinare il rischio per il neonato quando Elan è utilizzato durante l'allattamento al seno. Sono disponibili dati che dimostrano che i nitrati sono escreti nel latte materno e che possono causare metaemoglobinemia nei neonati. L'entità dell'escrezione di Isosorbide mononitrato nel latte materno umano non è stata determinata. Di conseguenza, è opportuno esercitare cautela nella somministrazione di questo medicinale a donne che allattano.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili sull'effetto di Elan sulla fertilità nell'uomo.

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

Elan può influenzare la capacità di reazione del paziente, al punto di compromettere la sua capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Questo effetto è potenziato dall'alcol.

4.8. Effetti indesiderati

La frequenza di comparsa di effetti indesiderati è definita come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Durante la somministrazione di Elan si possono osservare i seguenti effetti indesiderati:

Patologie del sistema nervoso:

molto comune: cefalea

comune: capogiro (incluso capogiro posturale), sonnolenza

non nota: sincope

Patologie cardiache:

comune: tachicardia (riflessa)

non comune: peggioramento dell'angina pectoris

Patologie vascolari:

comune: ipotensione ortostatica

non comune: collasso circolatorio (talvolta accompagnato da bradiaritmia e sincope)

non nota: ipotensione

Patologie gastrointestinali:

non comune: nausea, vomito

molto raro: pirosi

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

non comune: reazioni cutanee allergiche (ad es. eruzione cutanea), rossore

non nota: dermatite esfoliativa

Patologie del sistema immunitario

Non nota: angioedema

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

comune: astenia

Con i nitrati organici sono state riportate risposte ipotensive gravi, che includono nausea, vomito, agitazione, pallore e sudorazione eccessiva.

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.

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 della pressione sanguigna ≤ 90 mmHg
- pallore
- sudorazione
- polso debole
- tachicardia
- capogiro posturale
- cefalea
- astenia
- capogiro
- nausea
- vomito
- diarrea

In pazienti trattati con altri nitrati organici è stata riportata metaemoglobinemia. Durante la biotrasformazione di isosorbide mononitrato vengono rilasciati ioni nitrito, che possono indurre metaemoglobinemia e cianosi con conseguente tachipnea, ansia, perdita di coscienza e arresto cardiaco. Non si può escludere che questa reazione avversa sia causata da un sovradosaggio di isosorbide mononitrato.

A dosi molto alte può aumentare la pressione intracranica. Questo può portare a sintomi cerebrali.

Procedura generale:

- Sospendere l'assunzione del farmaco
- Procedure generali in caso di ipotensione correlata ai nitrati:
 - il paziente deve essere tenuto in posizione orizzontale con la testa abbassata e le gambe sollevate
 - somministrare ossigeno
 - espandere il volume plasmatico (somministrazione endovenosa di fluidi)
 - trattamento specifico per lo shock (ammissione del paziente in unità di terapia intensiva)

Procedura speciale:

- Aumentare la pressione sanguigna se è molto bassa
 - I vasocostrittori devono essere usati solamente nei pazienti che non rispondono ad un adeguato intervento di rianimazione attraverso l'infusione di fluidi.
- Trattamento della metaemoglobinemia:
 - terapia riduttiva di scelta con vitamina C, blu di metilene o blu di toluidina
 - somministrazione di ossigeno (se necessario)
 - iniziare la ventilazione artificiale
 - emodialisi (se necessario)
- misure di rianimazione
In caso di segni di arresto respiratorio e circolatorio, iniziare immediatamente le misure di rianimazione.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vasodilatatori usati nelle malattie cardiache.

Nitrati organici –Isosorbide mononitrato -Codice ATC: C01DA14

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 parte 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 "stealeffect" 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 assorbito dal tratto gastroenterico dopo somministrazione orale senza presentare, a differenza dell'isosorbidedinitrato, 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; il picco plasmatico è fra 1 ora e 1 ora e mezza, il tempo di emivita di circa 5 ore, è 8 volte superiore a quello dell'isosorbidedinitrato. Si tratta quindi di un nitrato a lunga durata di azione. L'isosorbide-5-mononitrato viene eliminato principalmente nelle urine come glucuronato.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta : secondo il metodo di Spearman: DL50 (ratto): i.v. 1600 mg/kg; os 3637 mg/kg; DL50 (mus musculus): i.v. 1600 mg/kg; os 3637 mg/kg; DL50 (cane): os > 400 mg/kg.

Tossicità subacuta : cane per os (30 giorni): 50,100,400 mg/kg. Ai due primi dosaggi nessun fenomeno tossico. Solo al dosaggio superiore si sono notati segni di tossicità: atassia e collasso. Ratto per os (30 giorni): 100,200,400 mg/kg. Ai due primi dosaggi nessun fenomeno tossico. Solo al dosaggio superiore si sono notati segni di tossicità: atassia, collasso.

Tossicità cronica : cane per os (180 giorni): 25,50,100 mg/kg. Ratto per os (180 giorni): 100,200,300 mg/kg. Solo al dosaggio superiore nel cane e nel ratto si sono riscontrati i primi effetti tossici: modico rallentamento dell'accrescimento corporeo e collasso.

Teratogenesi e tossicità fetale : ratto per os dal 3° al 15° giorno di gestazione: 100,200,400 mg/kg; coniglio per os dal 6° al 18° giorno di gestazione: 100,200,400 mg/kg.

Risultati riferiti alle madri: al dosaggio inferiore ed intermedio nessuna alterazione, al dosaggio superiore è stato osservato un modico aumento del numero dei punti di riassorbimento. Risultati finali riferiti ai feti: con i due dosaggi inferiori non si sono riscontrati effetti tossici, con il dosaggio superiore è stata osservata modica riduzione del peso corporeo.

Influenza sulla fertilità e funzione riproduttiva: ratto per os: 100,200,400 mg/kg. Con le due dosi più basse non si sono riscontrati effetti tossici, solamente con la dose più alta è stato osservato un modico aumento dei punti di riassorbimento e alcuni casi di collasso.

Tossicità peri e post-natale: ratto per os: 100,200,400 mg/kg dal 15° giorno di gestazione al 21° giorno del parto. I dosaggi più bassi sono stati ben tollerati, al dosaggio più alto si è osservata una riduzione di peso dei nati.

Carcinogenicità:

Studi di tossicità a lungo termine in ratti e cani e uno studio speciale di carcinogenicità eseguito in ratti per un periodo di 125 settimane (maschi) e 138 settimane (femmine) non hanno indicato proprietà neoplastiche di isosorbide mononitrato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Talco, lattosio monoidrato, silice colloidale anidra, amido di patate, cellulosa microcristallina, alluminio stearato.

6.2. Incompatibilità

Non note.

6.3. Periodo di validità

5 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Monoblistier PP/PP.

ELAN 20 mg compresse: 50 compresse

ELAN 20 mg compresse: 60 compresse

ELAN 40 mg compresse: 30 compresse

ELAN 40 mg compresse: 60 compresse

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

Merus Labs Luxco II S.à.R.L.

26-28, rue Edward Steichen

L-2540 Lussemburgo (Lussemburgo)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ELAN 20 mg compresse - 50 compresse: 026888014

ELAN 20 mg compresse- 60 compresse: 026888053

ELAN 40 mg compresse- 30 compresse: 026888026

ELAN 40 mg compresse- 60 compresse: 026888065

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

19 Dicembre 1989/Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ELAN 50 mg capsule rigide a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula a rilascio prolungato contiene:

Principio attivo: isosorbide mononitrato 50 mg.

Eccipienti con effetti noti: **saccarosio; lattosio monoidrato.**

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio prolungato.

La capsula presenta la testa di color marrone opaco e il corpo color carne opaco.

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 cardiaca congestizia cronica, anche in associazione a cardiotonici e diuretici. Per il suo profilo farmacologico, ELAN non è idoneo al controllo degli episodi stenocardici acuti.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio deve essere definito in accordo alla risposta clinica del paziente. Deve essere utilizzata la più bassa dose efficace.

Salvo diversa prescrizione medica, viene consigliata la seguente posologia: 1 capsula di ELAN 50 mg una volta al giorno, al mattino, da ingerire con un po' di acqua, senza masticare.

In caso di particolare sensibilità dei pazienti, è possibile evitare la comparsa di cefalee o ipotensione arteriosa iniziando il trattamento con mezza compressa di ELAN 20 mg al mattino ed alla sera.

Popolazioni speciali

Anziani

Non ci sono evidenze che suggeriscano la necessità di un aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Elan nei bambini non sono state ancora stabilite.

4.3. Controindicazioni

- ipersensibilità al principio attivo, ad altri nitrati o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- shock cardiogeno (a meno che sia mantenuta una sufficiente pressione telediastolica per mezzo di adeguati provvedimenti)

- cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva
- pericardite costrittiva
- tamponamento cardiaco
- insufficienza circolatoria acuta (shock, collasso)
- grave ipotensione (pressione sanguigna sistolica < 90 mmHg)
- grave anemia
- grave ipovolemia
- somministrazione congiunta di inibitori della fosfodiesterasi (ad es. sildenafil, tadalafil, vardenafil) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
- somministrazione congiunta di medicinali contenenti riociguat (vedere paragrafo 4.5)

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Elan deve essere usato solo con particolare cautela e sotto controllo medico nelle seguenti condizioni:

- bassa pressione di riempimento, per es. nell'infarto miocardico acuto, in caso di compromessa funzionalità del ventricolo sinistro (insufficienza ventricolare sinistra). Deve essere evitata la riduzione della pressione sanguigna sistolica al di sotto di 90 mmHg
- stenosi aortica e/o mitralica
- patologie associate ad un aumento della pressione intracranica (tuttavia, fino ad ora, un ulteriore incremento della pressione intracranica è stato osservato solo in seguito alla somministrazione endovenosa di nitroglicerina ad alte dosi)
- trauma cranico, emorragia cerebrale
- disfunzione ortostatica
- infarto acuto del miocardio

L'insorgenza dell'effetto di Elan non è sufficientemente rapida per il trattamento di un attacco anginoso acuto.

E' stata descritta la comparsa di tolleranza (diminuzione dell'efficacia), così come di tolleranza crociata nei confronti di altri farmaci contenenti nitrati (diminuzione dell'effetto in caso di terapia antecedente con un altro farmaco contenente nitrato). Per prevenire una diminuzione o perdita di efficacia deve essere evitata la somministrazione continua di alte dosi.

Somministrare con cautela nei pazienti affetti da glaucoma. In caso di ipotensione arteriosa il preparato deve essere somministrato solo dietro prescrizione del medico.

I pazienti sottoposti a terapia di mantenimento con Elan devono essere informati che non devono usare prodotti contenenti inibitori della fosfodiesterasi (es. sildenafil, tadalafil, vardenafil). La terapia con Elan non deve essere interrotta per assumere prodotti contenenti inibitori della fosfodiesterasi (es. sildenafil, tadalafil, vardenafil) poiché ciò può incrementare il rischio di comparsa di un attacco di angina (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

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

Elan, dilatando i vasi endocranici, può provocare nel periodo iniziale della terapia cefalea che, in soggetti sensibili, può essere grave e persistente (vedere paragrafo 4.2).

In studi clinici su pazienti con angina pectoris sono stati segnalati attacchi di angina provocati come "rebound" di effetti emodinamici subito dopo la sospensione di nitrati. E' necessario, quindi, sospendere gradualmente l'isosorbide mononitrato quando si deve terminare la terapia.

Si deve prestare cautela in quei pazienti con ipossiemia e con squilibrio del rapporto ventilazione/perfusione causati da patologia polmonare o insufficienza cardiaca ischemica. Essendo un potente vasodilatatore, isosorbide mononitrato potrebbe aumentare la

perfusione delle aree poco ventilate, aggravando lo squilibrio del rapporto ventilazione/perfusione ed un'ulteriore diminuzione della pressione parziale arteriosa dell'ossigeno.

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. Durante il trattamento con isosorbide mononitrato si dovrebbe evitare il consumo di bevande alcoliche in quanto ne potrebbe potenziare gli effetti ipotensivi e vasodilatatori (vedere paragrafo 4.5).

A causa della presenza di lattosio, pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

A causa della presenza di saccarosio, pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o deficit di saccarasi-isomaltasi non devono assumere le capsule a rilascio prolungato.

In pazienti con una diminuzione del tempo di transito gastrointestinale e che usano una formulazione di isosorbide mononitrato a rilascio prolungato, si può verificare una diminuzione nel rilascio della sostanza attiva.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'assunzione contemporanea di farmaci antipertensivi, ad esempio beta bloccanti, calcio antagonisti, vasodilatatori, ACE inibitori, inibitori delle monoamminossidasi ecc. e/o alcool può potenziare l'effetto ipotensivo di Elan. Questo può verificarsi anche con neurolettici e antidepressivi triciclici.

L'assunzione concomitante di isosorbide mononitrato con ACE inibitori o vasodilatatori arteriosi potrebbe essere desiderabile, a meno che gli effetti antipertensivi siano eccessivi. In tal caso è necessario ridurre il dosaggio di uno o entrambi i medicinali.

L'effetto ipotensivo di Elan è aumentato se quest'ultimo è somministrato contemporaneamente ad inibitori della fosfodiesterasi (ad es. sildenafil, tadalafil, vardenafil) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Questo può dar luogo a complicazioni cardiovascolari che mettono in pericolo la vita del paziente. Pertanto, pazienti in terapia con Elan non devono utilizzare inibitori della fosfodiesterasi (ad es. sildenafil, tadalafil, vardenafil).

L'uso concomitante di Elan con medicinali contenenti riociguat, stimolatore della guanilato ciclasi può causare ipotensione. Pertanto la somministrazione congiunta è controindicata (vedere paragrafo 4.3)

Alcune segnalazioni suggeriscono che se co-somministrato, Isosorbide mononitrato può aumentare i livelli ematici di diidroergotamina e il suo effetto ipertensivo.

Il farmaco può agire quale antagonista della noradrenalina, dell'acetilcolina, dell'istamina e di altre sostanze.

La sapropterina (tetraidrobiopterina (BH4)) è un cofattore della sintesi dell'ossido nitrico. Si raccomanda cautela nell'uso concomitante di medicinali contenenti sapropterina e tutti gli agenti che causano vasodilatazione per interazione o azione sul metabolismo dell'ossido nitrico (NO), inclusi i tradizionali donatori di NO (ad esempio gliceriltrinitrato (GTN), isosorbidedinitrato (ISDN), isosorbidemononitrato ed altri).

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi sulla riproduzione condotti in ratti e conigli a dosi fino alla tossicità per la madre non hanno mostrato evidenze di danni al feto causati da isosorbide mononitrato. Tuttavia non vi sono studi adeguati e ben controllati nelle donne in gravidanza.

Poiché gli studi sugli animali non sono sempre predittivi della risposta nell'uomo, Elan deve essere utilizzato in gravidanza solo se strettamente necessario ed esclusivamente dietro supervisione medica.

Allattamento

Le evidenze disponibili sono inadeguate o non conclusive nel determinare il rischio per il neonato quando Elan è utilizzato durante l'allattamento al seno. Sono disponibili dati che dimostrano che i nitrati sono escreti nel latte materno e che possono causare metaemoglobinemia nei neonati. L'entità dell'escrezione di Isosorbide mononitrato nel latte materno umano non è stata determinata. Di conseguenza, è opportuno esercitare cautela nella somministrazione di questo medicinale a donne che allattano.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili sull'effetto di Elan sulla fertilità nell'uomo.

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

Elan può influenzare la capacità di reazione del paziente, al punto di compromettere la sua capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Questo effetto è potenziato dall'alcool.

4.8. Effetti indesiderati

La frequenza di comparsa di effetti indesiderati è definita come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Durante la somministrazione di Elan si possono osservare i seguenti effetti indesiderati:

Patologie del sistema nervoso:

molto comune: cefalea

comune: capogiro (incluso capogiro posturale), sonnolenza

non nota: sincope

Patologie cardiache:

comune: tachicardia (riflessa)

non comune: peggioramento dell'angina pectoris

Patologie vascolari:

comune: ipotensione ortostatica

non comune: collasso circolatorio (talvolta accompagnato da bradiaritmia e sincope)

non nota: ipotensione

Patologie gastrointestinali:

non comune: nausea, vomito

molto raro: pirosi

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

non comune: reazioni cutanee allergiche (ad es. eruzione cutanea), rossore

non nota: dermatite esfoliativa

Patologie del sistema immunitario

Non nota: angioedema

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

comune: astenia

Con i nitrati organici sono state riportate risposte ipotensive gravi, che includono nausea, vomito, agitazione, pallore e sudorazione eccessiva.

Durante il trattamento con Elan 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.

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 della pressione sanguigna ≤ 90 mmHg
- pallore
- sudorazione
- polso debole
- tachicardia
- capogiro posturale
- cefalea
- astenia
- capogiro
- nausea
- vomito
- diarrea

In pazienti trattati con altri nitrati organici è stata riportata metaemoglobinemia. Durante la biotrasformazione di isosorbide mononitrato vengono rilasciati ioni nitrito, che possono indurre metaemoglobinemia e cianosi con conseguente tachipnea, ansia, perdita di coscienza e arresto cardiaco. Non si può escludere che questa reazione avversa sia causata da un sovradosaggio di isosorbide mononitrato.

A dosi molto alte può aumentare la pressione intracranica. Questo può portare a sintomi cerebrali.

Procedura generale:

- Sospendere l'assunzione del farmaco
- Procedure generali in caso di ipotensione correlata ai nitrati:
 - il paziente deve essere tenuto in posizione orizzontale con la testa abbassata e le gambe sollevate
 - somministrare ossigeno
 - espandere il volume plasmatico (somministrazione endovenosa di fluidi)
 - trattamento specifico per lo shock (ammissione del paziente in unità di terapia intensiva)

Procedura speciale:

- Aumentare la pressione sanguigna se è molto bassa
 - I vasocostrittori devono essere usati solamente nei pazienti che non rispondono ad un adeguato intervento di rianimazione attraverso l'infusione di fluidi.
- Trattamento della metaemoglobinemia

- terapia riduttiva di scelta con vitamina C, blu di metilene o blu di toluidina
- somministrazione di ossigeno (se necessario)
- iniziare la ventilazione artificiale
- emodialisi (se necessario)
- misure di rianimazione
In caso di segni di arresto respiratorio e circolatorio, iniziare immediatamente le misure di rianimazione.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vasodilatatori usati nelle malattie cardiache.

Nitrati organici – Isosorbide mononitrato - Codice ATC: C01DA14.

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 parte 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 "stealeffect" ma anzi ad una redistribuzione favorevole dell'irrorazione del miocardio, con preferenza per le zone ischemiche.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Con la formulazione ritardo in microgranuli pluristrato, la curva plasmatica mette in evidenza un rapido innalzamento dei livelli ematici che raggiungono l'acme alla 8^o ora per poi decrescere lentamente, mantenendo un adeguato plateau di farmaco per 24 ore e consentendo una sola somministrazione giornaliera. L'isosorbide-5-mononitrato viene eliminato principalmente nelle urine come glucuronato.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta : secondo il metodo di Spearman: DL50 (ratto): i.v. 1600 mg/kg; os 3637 mg/kg; DL50 (musmusculus): i.v. 1600 mg/kg, os 3637 mg/kg; DL50 (cane) os > 400 mg/kg.

Tossicità subacuta: cane per os (30 giorni): 50,100,400 mg/kg. Ai due primi dosaggi nessun fenomeno tossico. Solo al dosaggio superiore si sono notati segni di tossicità: atassia e collasso. Ratto per os (30 giorni): 100,200,400 mg/kg. Ai due primi dosaggi nessun fenomeno tossico. Solo al dosaggio superiore si sono notati segni di tossicità: atassia, collasso.

Tossicità cronica: cane per os (180 giorni): 25,50,100 mg/kg. Ratto per os (180 giorni): 100,200,300 mg/kg. Solo al dosaggio superiore nel cane e nel ratto si sono riscontrati i primi effetti tossici: modico rallentamento dell'accrescimento corporeo e collasso.

Teratogenesi e tossicità fetale: ratto per os dal 3^o al 15^o giorno di gestazione: 100,200,400 mg/kg; coniglio per os dal 6^o al 18^o giorno di gestazione: 100,200,400 mg/kg.

Risultati riferiti alle madri: al dosaggio inferiore ed intermedio nessuna alterazione, al dosaggio superiore è stato osservato un modico aumento del numero dei punti di

riassorbimento. Risultati finali riferiti ai feti: con i due dosaggi inferiori non si sono riscontrati effetti tossici, con il dosaggio superiore è stata osservata modica riduzione del peso corporeo.

Influenza sulla fertilità e funzione riproduttiva: ratto per os: 100,200,400 mg/kg. Con le due dosi più basse non si sono riscontrati effetti tossici, solamente con la dose più alta è stato osservato un modico aumento dei punti di riassorbimento e alcuni casi di collasso.

Tossicità peri e post-natale: ratto per os: 100,200,400 mg/kg dal 15° giorno di gestazione al 21° giorno del parto. I dosaggi più bassi sono stati ben tollerati, al dosaggio più alto si è osservata una riduzione di peso dei nati.

Carcinogenicità:

Studi di tossicità a lungo termine in ratti e cani e uno studio speciale di carcinogenicità eseguito in ratti per un periodo di 125 settimane (maschi) e 138 settimane (femmine) non hanno indicato proprietà neoplastiche di isosorbide mononitrato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato, idrossipropilcellulosa, poliO-(etil)cellulosa, macrogol20000, talco, **saccarosio**, amido di mais.

La testa ed il corpo della capsula contengono: gelatina, titanio diossido (E 171), ossido di ferro rosso (E 172), ossido di ferro nero (E 172).

6.2. Incompatibilità

Non note.

6.3. Periodo di validità

5 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Monoblistier PP/PP

Astuccio da 30 e 40 capsule rigide a rilascio prolungato da 50 mg.

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

Merus Labs Luxco II S.à.R.L.

26-28, rue Edward Steichen

L-2540 Lussemburgo (Lussemburgo)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:

ELAN 50 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 30 capsule: 026888038

ELAN 50 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 40 capsule: 026888077

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

19.12.1989/Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO