RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ismo 20 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse
Compresse bianche, rotonde, con la stampa "BM 3B" e una linea d'incisione su ciascuna parte.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia d'attacco e 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 la sostanza non è idonea al controllo degli episodi stenocardici acuti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Adulti
Salvo diversa prescrizione medica, per la terapia prolungata si consiglia la seguente posologia:
- 1 compressa di Ismo 20 mg, 2-3 volte al giorno (corrispondente a 40-60 mg di isosorbide 5 mononitrato). Data la buona tollerabilità del farmaco, il dosaggio può essere raddoppiato senza alcun rischio fino a 2 compresse di Ismo 20 mg, 2-3 volte al giorno (corrispondente a 80-120 mg di isosorbide 5 mononitrato). Il medico curante può adattare la posologia in base alle esigenze dei singoli pazienti.
- In caso di particolare sensibilità dei pazienti, è possibile evitare la comparsa di cefalea o di ipotensione arteriosa iniziando il trattamento con mezza compressa da 20 mg al mattino e alla sera.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Ismo nei bambini non sono state stabilite.

Anziani
Non ci sono evidenze che suggeriscano la necessità di un aggiustamento della posologia. È tuttavia opportuno usare cautela nei pazienti anziani con ipersensibilità nota ai farmaci ipotensivi.

Compromissione renale ed epatica:
E' necessaria una riduzione del dosaggio nei pazienti con compromissione renale o epatica.

Modo e durata dell'utilizzo

Le compresse devono essere assunte dopo i pasti o poco prima di andare a dormire, senza masticare, con un po' di liquido (per esempio, un bicchiere d'acqua).

Il trattamento deve essere avviato al dosaggio più basso, aumentando progressivamente la posologia fino a raggiungere la quantità necessaria.

Il medico curante deciderà la durata del trattamento. La terapia non deve essere interrotta bruscamente bensì gradualmente, poiché non si può escludere un effetto rebound.

4.3 Controindicazioni

L'isosorbide mononitrato è controindicata nei seguenti casi:
- ipersensibilità al principio attivo, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- infarto miocardico in fase acuta
- cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva
- pericardite costrittiva
- tamponamento cardiaco
- insufficienza circolatoria acuta (shock, collasso circolatorio)
- shock cardiogeno (a meno che sia garantita una sufficiente pressione telediastolica ventricolare sinistra da farmaci inotropi positivi)
- grave ipotensione arteriosa
- grave anemia
- grave ipovolemia
- somministrazione concomitante di inibitori della fosfodiesterasi (ad es., sildenafil, vardenafil, tadalafil) (vedere paragrafo 4.4 e 4.5)
- somministrazione congiunta di medicinali contenenti riociguat (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'isosorbide monoidrato deve essere usato con 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.
- glaucoma
- trauma cranico
- emorragia cerebrale
- stenosi aortica e/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
- pazienti con insufficienza epatica
- ipertiroidismo.

Si deve usare cautela nei pazienti affetti da ipotiroidismo, malnutrizione, storia recente di infarto del miocardio e in pazienti che stanno già assumendo medicinali per abbassare la pressione sanguigna.

L'insorgenza dell'effetto di Ismo non è sufficientemente rapido 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.

I pazienti sottoposti a terapia di mantenimento con Ismo devono essere informati di non utilizzare prodotti contenenti inibitori della fosfodiesterasi, utilizzati nel trattamento della disfunzione erettile (es. sildenafil, tadalafil, vardenafil). La terapia con Ismo 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).

In caso di ipotensione arteriosa il farmaco deve essere somministrato solo dietro monitoraggio da parte del medico.

L'assunzione contemporanea di Ismo con calcio-antagonisti, può potenziare l’effetto ipotensivo (vedere paragrafo 4.5).
Ismo, 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 anginosi provocati come “rebound” di effetti emodinamici. Sembra prudente, quindi, sospendere gradualmente la somministrazione del medicinale quando si deve terminare la terapia, specialmente nel caso di uso di dosi elevate.

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.

Il medicinale contiene lattosio, quindi i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione

La somministrazione concomitante di farmaci vasodilatatori quali antipertensivi (ACE-inibitori, betabloccanti, calcio-antagonisti, diuretici), neurolettici, sapropterina, antidepressivi triciclici e alcol possono potenziare l'azione ipotensiva di Ismo.

La co-somministrazione di inibitori della fosfodiesterasi, (es. sildenafil, vardenafil e tadalafil) utilizzati nel trattamento della disfunzione erettile, potenzia l’effetto ipotensivo dei nitrati organici (vedere paragrafo 4.3); pertanto in pazienti in terapia con Ismo l'uso degli inibitori della fosfodiesterasi (es. sildenafil, vardenafil, tadalafil) è controindicato.

L’ uso concomitante di Ismo con medicinali contenenti riociguat, stimolatore della guanilatociclasi, puo causare ipotensione. Pertanto la somministrazione congiunta è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Se co-somministrato con diidroergotamina, Ismo può aumentare il livello di diidroergotamina (DHE), potenziandone l'azione ipotensiva.

Ismo può agire da antagonista fisiologico della norepinefrina, dell'acetilcolina e dell'istamina.

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), isosorbidemononitrato ed altri).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non sono disponibili informazioni sufficienti sulla sicurezza di isosorbide 5 mononitrato in gravidanza. Studi condotti sugli animali non hanno mostrato evidenze di danni al feto.
Ismo deve essere utilizzato in gravidanza solo nei casi di effettiva necessità ed esclusivamente dietro supervisione medica.

Allattamento
Non è noto se isosorbide 5 mononitrato sia escreto nel latte materno.
Ismo deve essere utilizzato durante l'allattamento solo nei casi di effettiva necessità ed esclusivamente dietro supervisione medica.

Fertilità
Non sono disponibili dati sull'effetto di isosorbide 5 mononitrato sulla fertilità.

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

Ismo può influenzare la capacità di reazione del paziente, al punto di compromettere la 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 (≥1/10)
Comune (≥1/100, <1/10)
Non comune (≥1/1.000, <1/100)
Raro (≥1/10.000, <1/1.000)
Molto raro (< 1/10.000)
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

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

Patologie del sistema nervoso
Molto comune: cefalea
Comune: capogiro, astenia
Non nota: sincope, sonnolenza

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 della cute e del tessuto sottocutaneo
Non comune: reazioni cutanee allergiche (ad es. rash), rossore
Molto raro: dermatite esfoliativa

Patologie del sistema emolinfopoietico
Non nota: in particolare in pazienti con labilità circolatoria possono manifestarsi carenza della reduttasi della metaemoglobina o in pazienti con carenza della diaforasi e struttura anomala dell'emoglobina si può verificare formazione di metaemoglobina.

Patologie gastrointestinali
Raro: nausea e/o vomito
Non nota: pirosi

È stata riportata tolleranza nonché tolleranza crociata verso altri nitroderivati. Per prevenire una riduzione o una perdita di efficacia devono essere evitati dosaggi elevati continuativi.

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 **www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse**.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi
Possono manifestarsi calo della pressione arteriosa con disturbi della regolazione ortostatica, tachicardia da riflesso e cefalea, sensazione di debolezza, capogiri, stordimento, flushing, nausea, vomito e diarrea.

Ad alti dosaggi possono verificarsi metaemoglobinemia, cianosi, affanno e tachipnea a causa degli ioni nitrito che si liberano durante la biotrasformazione di isosorbide monoidrato.

A dosaggi molto elevati si può verificare un aumento della pressione intracranica con 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Isosorbide mononitrato, codice ATC: C01DA14

Meccanismo d'azione

L'isosorbide mononitrato agisce direttamente rilassando la muscolatura vascolare liscia e producendo una vasodilatazione.
I vasi di capacità post-capillari e le grandi arterie - in particolare le parti ancora reattive delle coronarie - vengono maggiormente interessati rispetto ai vasi di resistenza. La vasodilatazione nella circolazione sanguigna porta ad aumento della capacità venosa ("pooling"), il flusso di ritorno al cuore viene ridotto, i volumi ventricolari e le pressioni di riempimento si riducono (calo del "preload").
Il raggio ventricolare ridotto e la ridotta tensione parietale sistolica diminuiscono l'energia miocardica - ovvero il fabbisogno di O_2.
La riduzione delle pressioni cardiache di riempimento facilita la perfusione degli strati parietali subendocardici a rischio ischemico, il movimento parietale regionale e il volume di gittata possono essere migliorati.
La dilatazione delle grandi arterie prossime al cuore porta a una riduzione sia della resistenza sistemica (calo post-carico) sia della resistenza polmonare.
L'isosorbide mononitrato produce un rilassamento della muscolatura bronchiale, dell'apparato urinario, della muscolatura della cistifellea, del sistema biliare e dell'esofago, dell'intestino tenue e dell'intestino crasso, inclusi gli sfinteri.
A livello molecolare, i nitrati agiscono molto probabilmente sulla formazione dell'ossido di azoto (NO) e di guanosina monofosfato ciclico (cGMP) che funge da mediatore del rilassamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'isosorbide mononitrato si riassorbe rapidamente e completamente dopo somministrazione orale. La disponibilità sistemica è di 90-100 %. L'isosorbide mononitrato viene metabolizzato pressoché completamente nel fegato. I metaboliti formati sono inattivi.

L'emivita plasmatica è di 4-5 ore. L'Isosorbide mononitrato viene escreto pressoché esclusivamente attraverso i reni sotto forma del suo metabolita. Solo il 2 % circa viene eliminato inalterato per via renale.

Tolleranza

Nonostante la posologia immodificata, si è osservata una riduzione dell'efficacia a livelli costanti di nitrato. Una tolleranza esistente scompare entro 24 ore dall'interruzione della terapia.
Con la somministrazione intermittente non si è osservato sviluppo della tolleranza.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità cronica

Gli esami sulla tossicità cronica condotti sui ratti non hanno prodotto alcuna indicazione di effetti tossici. Dopo somministrazione orale giornaliera di 191 mg/kg di isosorbide mononitrato per un periodo di 43 giorni, si è riscontrato nel cane un aumento del livello di metaemoglobina pari al 2,6% al di sopra del valore iniziale. La concentrazione sierica dei nitriti dopo 191 mg/kg di isosorbide mononitrato per os era al limite di rilevabilità (meno di 0,02 mg/l); la fosfatasi alcalina e le GPT sono rimaste inalterate.

Questi risultati possono essere clinicamente significativi per pazienti con carenza di metaemoglobina-reduttasi come pure per pazienti con carenza di diaforasi e struttura anomala dell'emoglobina.

Potenziale mutageno e cancerogeno

Studi a lungo termine sui ratti non hanno evidenziato indicazioni di potenziale cancerogeno di Isosorbide mononitrato.
Studi in numerosi test di mutagenicità (*in vitro* e *in vivo*) hanno dato esito negativo.

Tossicità riproduttiva

Gli esperimenti condotti sugli animali non hanno indicato effetti teratogeni dell'isosorbide mononitrato.
In studi sulla tossicità peri/post-natale, sono emersi effetti fetotossici soltanto dopo dosi molto elevate a livello maternotossico.
Non sono disponibili dati sufficienti per l'uomo relativi all'uso in gravidanza e durante l'allattamento.
In caso di impiego in donne che allattano al seno, si raccomanda di monitorare gli effetti farmacologici dell'isosorbide mononitrato sui lattanti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio disidratato, biossido di silicio disperso, magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

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

Confezione originale da 50 compresse
Le compresse sono confezionate in blister in PVC/alluminio opaco. Il blister viene inserito insieme al foglietto illustrativo in un astuccio stampato.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Esteve Pharmaceuticals GmbH, Hohenzollerndamm 150-151, 14199 Berlin, Germania

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n.025764010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22.05.1985
Data dell'ultimo rinnovo: 31.05.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

06/2023

Confezione	Numero di identificazione nazionale	Classe	Classificazione ai fini della fornitura	Prezzo al pubblico (IVA inclusa)*	Prezzo ex factory (IVA esclusa)*
Ismo 20 mg compresse – 50 compresse	025764010	A	Medicinale soggetto a prescrizione medica - RR	4,04 €	2,17 €

*Prezzo al netto delle riduzioni di legge