RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO/SCHEDA TECNICA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LEICESTER 20 mg capsule rigide a rilascio prolungato.

LEICESTER 40 mg capsule rigide a rilascio prolungato.

LEICESTER 60 mg capsule rigide a rilascio prolungato.

2. COMPOSIZIONE QUALI/QUANTITATIVA

LEICESTER 20 mg capsule rigide a rilascio prolungato.
Una capsula rigida contiene:
Principio attivo: Isosorbide-5-mononitrato mg 20
Eccipienti: lattosio, saccarosio

LEICESTER 40 mg capsule rigide a rilascio prolungato.
Una capsula rigida contiene:
Principio attivo: Isosorbide-5-mononitrato mg 40
Eccipienti: lattosio, saccarosio

LEICESTER 60 mg capsule rigide a rilascio prolungato.
Una capsula rigida contiene:
Principio attivo: Isosorbide-5-mononitrato mg 60
Eccipienti: lattosio, saccarosio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio prolungato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Profilassi degli attacchi di angina.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

1 capsula rigida da 40 mg al giorno. La posologia può prevedere una sola somministrazione al giorno (es.: 1 capsula rigida da 40 mg) o una doppia dose giornaliera (es.: 2 capsule rigide x 20 mg) che, per evitare la tolleranza, dovrebbe essere somministrata in regime asimmetrico (a intervalli di 7 e 17 ore). La dose può essere aumentata a 60 mg.

Le capsule rigide devono essere ingerite senza masticare.

SPECIALI POPOLAZIONI

L'efficacia e la sicurezza del medicinale nei bambini non è stata stabilita.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità verso i componenti o sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico.

LEICESTER (20 mg, 40 mg, 60 mg) e' controindicato nei seguenti casi:

- Ipersensibilità al principio attivo, ad altri nitrati o uno qualsiasi degli eccipienti.
- Infarto miocardico in fase acuta

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

- Shock cardiogeno (a meno che non sia mantenuta una sufficiente pressione telediastolica per mezzo di adeguati provvedimenti)
- Grave ipotensione arteriosa (pressione sanguigna sistolica < 90 mmHg)
- Cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva
- Pericardite costrittiva
- Tamponamento cardiaco
- Insufficienza circolatoria acuta (shock, collasso circolatorio)
- Pazienti con ipertensione polmonare primaria
- Grave ipovolemia

Gli inibitori della fosfodiesterasi (sildenafil, tadalafil e vardenafil) potenziano gli effetti ipotensivi dei nitrati e pertanto la loro co-somministrazione con nitrati organici è controindicata (vedere paragrafo interazioni).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

- glaucoma
- anemia marcata
- stenosi aortica e/o mitralica
- ipertiroidismo
- trauma cranico, emorragia cerebrale
- soggetti con predisposizione 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.

Per il suo profilo farmacologico, il preparato non è indicato per il trattamento degli episodi acuti di angina pectoris.

La posologia giornaliera dovrebbe essere suddivisa ed adeguata in base all'efficacia e alla tolleranza del paziente (vedere paragrafo 4.2).

La posologia più efficace deve essere raggiunta in modo progressivo in quanto LEICESTER dilatando i vasi endocranici, può provocare nel periodo iniziale della terapia cefalea e sintomi di ipotensione che, in soggetti sensibili, possono essere gravi e persistenti.

Durante il trattamento con isosorbide mononitrato può verificarsi una ipossemia temporanea, a causa della ridistribuzione relativa del flusso sanguigno in aree alveolari ipoventilate. Questo può portare a ipossia miocardica, in particolare in pazienti con coronaropatie (vedere paragrafo 4.8)

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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).
I pazienti sottoposti a terapia con LEICESTER devono essere informati che non devono usare prodotti contenenti inibitori della fosfodiesterasi (es. sildenafil, tadalafil, vardenafil). La terapia con LEICESTER 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 isosorbide mononitrato con calcio-antagonisti può potenziare l'effetto ipotensivo (vedere paragrafo 4.5).
In studi clinici su pazienti con angina pectoris sono stati segnalati attacchi 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.
In caso di uso di dosi elevate, si raccomanda di non interrompere bruscamente il trattamento.
Qualora insorgesse cianosi senza pneumopatia intercorrente deve essere misurato il livello di metemoglobina (le metemoglobinemie intervengono più frequentemente durante i trattamenti con dosi elevate).
L'assunzione contemporanea di alcool può aumentare gli effetti ipotensivi dei nitrati e ridurre i riflessi ad esempio nella guida o nel controllo di macchinari che richiedono particolare attenzione.
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

I vasodilatatori, gli anti-ipertensivi (beta bloccanti, calcio antagonisti, vasodilatatori ecc), i diuretici e l'alcool possono potenziare l'ipotensione causata dai nitroderivati, particolarmente nelle persone anziane. Questo può verificarsi anche con neurolettici e antidepressivi triciclici.
L'effetto ipotensivo di LEICESTER è aumentato se quest'ultimo è somministrato contemporaneamente ad inibitori della fosfodiesterasi (ad es. sildenafil, tadalafil, vardenafil), che sono utilizzati nel trattamento della disfunzione erettile (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 isosorbide mononitrato non devono utilizzare inibitori della fosfodiesterasi (ad es. sildenafil, tadalafil, vardenafil).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Alcune segnalazioni suggeriscono che la somministrazione concomitante di isosorbide mononitrato può aumentare i livelli ematici di diidroergotamina e il suo effetto ipertensivo . Isosorbide mononitrato può agire quale antagonista della noradrenalina, dell'acetilcolina, dell'istamina e di altre sostanze.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi sulla riproduzione, condotti su ratti e conigli con dosi fino a tossicità materna, non hanno rivelato alcuna evidenza di danno per il feto a causa di isosorbide mononitrato. Tuttavia, non ci sono adeguati e ben controllati studi nelle donne durante la gravidanza.

Poiché gli studi sugli animali non sono sempre predittivi della risposta nell'uomo, LEICESTER deve essere usato in gravidanza solo se strettamente necessario e dietro prescrizione e continua supervisione medica.

Allattamento

Ci sono dati che dimostrano che i nitrati sono escreti nel latte materno e possono causare metaemoglobinemia nei neonati. L'entità dell'escrezione di isosorbide mononitrato e dei suoi metaboliti nel latte umano non è stata determinata. Pertanto, va esercitata particolare cautela se LEICESTER viene somministrato a donne che allattano.

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

Anche quando assunto secondo le prescrizioni, può alterare le capacità di reazione e ridurre i riflessi nella guida dei veicoli e nel controllo di macchinari. Questo effetto può essere potenziato dal consumo di alcool.

4.8. Effetti indesiderati

La maggior parte delle reazioni avverse sono ascrivibili all'attività farmacodinamica e sono dose dipendenti. E' possibile la comparsa di cefalea all'inizio del trattamento, che solitamente scompare con la prosecuzione della terapia.

All'inizio della terapia o con l'aumento della dose, si possono osservare comunemente (cioè nell'1-10% dei pazienti) ipotensione e/o sensazione di testa vuota in posizione eretta. Questi sintomi possono essere associati a senso di instabilità, sonnolenza, tachicardia riflessa e senso di debolezza e scompaiono generalmente durante la prosecuzione della terapia.

La frequenza di comparsa di effetti indesiderati è definita come segue: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1000, <1/100), raro (≥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 LEICESTER si possono osservare i seguenti effetti indesiderati:

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:
comune: astenia
non nota: sviluppo di tolleranza e di tolleranza crociata ad altri nitrati

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

4.9. <u>Sovradosaggio</u>

Sintomi:

- Caduta pressoria <= 90 mmHg
- Pallore
- Sudorazione
- Pulsazioni deboli
- Tachicardia
- Vertigine posturale
- Cefalea

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- Astenia
- Vertigine
- Nausea
- Vomito
- Diarrea
- Sonnolenza
- Vampate

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.

Con dosaggi molto elevati la pressione intracranica può essere aumentata. Questo può comportare sintomi di natura celebrale.

Procedura ordinaria:

- Interruzione dell'assunzione del farmaco

Procedure ordinarie in caso di ipotensione nitro-derivata:

- Il paziente deve essere posto in posizione orizzontale con la testa abbassata e le gambe sollevate
- Somministrazione di ossigeno
- Aumento del volume plasmatico (liquidi endovena)
- Trattamenti specifici anti-shock (ricovero del paziente in terapia intensiva)

Procedura speciale:

- Fare in modo di aumentare la pressione arteriosa se essa è molto bassa
- Agenti vasopressori devono essere utilizzati solo in quei pazienti che non rispondono ad un'adeguata reintegrazione dei liquidi
- Trattamento della metaemoglobinemia: a partire da un livello di 0,8 g/100 ml di metaemoglobinemia, il trattamento consisterà in una somministrazione intravenosa all'1% di blu di metilene (1-2 mg/Kg). In casi meno gravi, la dose di 50 mg/Kg dovrebbe essere somministrata per via orale. Si raccomanda un trattamento in un centro specializzato.

In caso di segni di arresto respiratorio e circolatorio iniziare immediatamente le procedure di rianimazione.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Codice ATC: C01DA14

Nitroderivato ad azione prolungata, l'Isosorbide-5-Mononitrato adegua l'apporto in ossigeno ai fabbisogni del miocardio attraverso due meccanismi:

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- riduce il fabbisogno di ossigeno del miocardio diminuendo il precarico ventricolare e l'azione del muscolo cardiaco in quanto agisce come vasodilatatore venoso (riduzione del ritorno venoso, della pressione capillare polmonare, della pressione telediastolica del ventricolo sinistro), senza modificare la frequenza nè l'indice cardiaco.
In dosi elevate, il prodotto diminuisce le resistenze vascolari periferiche per vasodilatazione arteriosa riducendo il post carico ventricolare.
- aumenta gli apporti in ossigeno dilatando la rete coronarica; questo effetto è più evidente nelle regioni ischemiche.

Tali proprietà rendono possibile la prevenzione delle insufficienze in ossigeno del miocardio, responsabili degli attacchi di angina.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

L'Isosorbide-5-mononitrato è il principale metabolita attivo dell'Isosorbide Dinitrato. In tal modo evita l'effetto di "primo passaggio epatico" e permette una debole variazione interindividuale dei tassi sanguinei.

L'assorbimento totale dell'Isosorbide-5-Mononitrato dopo somministrazione orale e la sua presentazione sotto forma di microgranuli ad azione prolungata assicurano una diffusione lenta e continua del principio attivo; ciò rende possibile mantenere delle concentrazioni plasmatiche superiori a 100 ng/ml per un periodo di circa 12 ore per capsule da 20 mg, 16 ore per capsule da 40 mg e 20 ore per quelle da 60 mg ed evitare variazioni intraindividuali elevate comunemente incontrate con l'Isosorbide Dinitrato.

5.3. Proprietà tossicologiche

Per somministrazione acuta

DL/50 (ratto wistar, per os) > 2000 mg/Kg

DL/50 (topo Swiss, per os) > 2000 mg/Kg

Per somministrazioni ripetute

Nessuna tossicità e' stata rilevata in studi di tossicità subacuta nei cani, a dosaggi di 15 e 30 mg/Kg/os/die.
Il limite di tollerabilità è stato 60 mg/Kg/os/die – dosaggio che ha provocato alcune alterazioni a livello epatico e renale.
Studi di tossicità cronica per 6 mesi nei ratti non hanno messo in evidenza segni di tossicità.

Teratogenesi

Dosi di 10, 50 e 250 mg/Kg somministrate a ratte gravide dal 7° al 16° giorno di gravidanza ed a coniglie gravide dal 7° al 19° giorno di gravidanza, non hanno determinato effetti teratogeni o embriotossici.

Mutagenesi

L'Isosorbide-5-Mononitrato non ha presentato azione mutagena in esperimenti "in vitro" ed "in vivo".

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Lattosio, Saccarosio, Amido di mais, Gomma lacca, Copolimero di acido metacrilico e metilmetacrilato, Copolimero di esteri dell'acido acrilico e metacrilico, Talco.
Gelatina, Titanio diossido (E171).

6.2. Incompatibilità

Nessuna.

6.3. Periodo di validità

2 anni

6.4. Precauzioni particolari di conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister termosaldati (PVC/alluminio).
LEICESTER 20 mg capsule rigide a rilascio prolungato, racchiuse in astuccio da 50 capsule.
LEICESTER 40 mg capsule rigide a rilascio prolungato, racchiuse in astuccio da 30 capsule.
LEICESTER 60 mg capsule rigide a rilascio prolungato, racchiuse in astuccio da 30 capsule.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE DI IMMISSIONE IN COMMERCIO

POLIFARMA S.p.A. - ROMA – Viale dell'Arte, 69.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.

50 capsule rigide da 20 mg: A.I.C. n. 029312016
30 capsule rigide da 40 mg: A.I.C. n. 029312028
30 capsule rigide da 60 mg: A.I.C. n. 029312030

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

04.12.1996

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: Luglio 2013

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).