

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ISOSOR; 20 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 20 mg izosorbidu monoazotanu (*Isosorbidi mononitras*).
Tabletka może być dzielona na pół.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Biała, okrągła, wypukła tabletkę z nacięciem ułatwiającym przełamanie, o średnicy 9 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka dławicy piersiowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Aby zminimalizować wynikające z zastosowania azotanu bóle i zawroty głowy zaleca się, aby rozpoczynać leczenie od zredukowanej dawki. Najczęściej stosowaną dawkę początkową jest 10 mg 1 do 2 razy na dobę. Dawkę można zwiększać, co 2 do 3 dni do dawki terapeutycznej, która zazwyczaj wynosi 20 mg dwa razy na dobę. Aby uniknąć wystąpienia tolerancji na azotany, przerwa pomiędzy podaniem leku powinna wynosić co najmniej 12 godzin.

Maksymalna dawka dobową wynosi 80 mg.

Gdy planowane jest przerwanie przewlekłego leczenia azotanem, dawki powinny być stopniowo zmniejszane. Tabletki należy połykać z dużą ilością płynu, nie stosować podjęzykowo.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby: Nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku: Nie jest konieczna rutynowa modyfikacja dawki, ale wskazane jest zachowanie szczególnej ostrożności u osób ze zwiększoną skłonnością do niedociśnienia krwi (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dzieci: Produkt Isosor nie jest zalecany do stosowania u dzieci z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na monoazotan izosorbidu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na inne azotany.

Znaczna hipotensja (skurczowe ciśnienie krwi < 90 mmHg), ostra niewydolność serca z niskim ciśnieniem napełniania komór serca, ostra niewydolność krążenia (wstrząs, zapaść naczyniowa), wstrząs kardiogeny, kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu, zaciskające zapalenie osierdzia oraz tamponada serca, jaskra z zamkniętym kątem przesączania.

Równoczesne podawanie monoazotanu izosorbidu (ISMN) oraz inhibitorów 5-fosfodiesterazy (sildenafilu, wardenafilu, tadalafilu) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Monoazotan izosorbidu może być podawany w ostrym zawale mięśnia sercowego wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarskim; należy unikać spadku skurczowego ciśnienia krwi poniżej 90 mmHg.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężką niedokrwistością, niskim ciśnieniem krwi lub hipowolemią, aby uniknąć zbyt dużego spadku ciśnienia krwi, szczególnie w pozycji pionowej. Leczenie tych pacjentów należy rozpoczynać w szpitalu.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym, hipotensją ortostatyczną, sercem płucnym i niedokrwieniem, wypadaniem płotka zastawki dwudzielnej, zwężeniem zastawki aortalnej i (lub) dwudzielnej.

Podczas stosowania stałych, dużych dawek azotanów (150 mg/dobę) obserwowano rozwój tolerancji lub tolerancji krzyżowej. Jej rozwojowi można zapobiec stosując maksymalną dawkę dobową mniejszą niż 60 mg oraz przerywany tryb dawkowania.

U osób ze zmniejszoną aktywnością reduktazy methemoglobiny lub nieprawidłową budową hemoglobiny może wystąpić methemoglobinemia.

Produkt Isosor nie jest wskazany do leczenia ostrego bólu dławicowego.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, leków przeciwnadciśnieniowych, inhibitorów konwertazy angiotensyny, beta-adrenolityków, antagonistów kanałów wapniowych, leków moczopędnych, neuroleptyków lub trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i alkoholu może nasilać hipotensyjne działanie produktu Isosor.

Dotyczy to w szczególności jednoczesnego stosowania inhibitorów 5-fosfodiesterazy (np. sylденаfil, wardenafil lub tadalafil) (patrz punkt 4.3), ponieważ jednoczesne stosowanie może powodować obniżenie ciśnienia prowadzące do zgonu. Przerwa między zastosowaniem powyższych leków i monoazotanu izosorbidu powinna wynosić co najmniej 24 godziny.

Produkt Isosor może nasilać wzrost ciśnienia krwi wywołany dihydroergotaminą przez zwiększanie jej biodostępności.

4.6 Cięża lub laktacja

Pomimo, że w przedklinicznych badaniach na zwierzętach nie zaobserwowano szkodliwego działania na zarodek, monoazotan izosorbidu należy stosować podczas ciąży i laktacji jedynie po przeprowadzeniu starannej analizy ryzyka i korzyści, ponieważ nie ma doświadczeń w zakresie podawania monoazotanu izosorbidu kobietom w okresie ciąży lub karmienia piersią.

Brak danych potwierdzających przenikanie monoazotanu izosorbidu do mleka matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Monoazotan izosorbidu wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Nawet, gdy preparat Isosor jest zażywany zgodnie z zaleceniami, może zmienić reakcje pacjenta w takim stopniu, że może to upośledzać zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych, obsługiwanie urządzeń mechanicznych lub pracy w miejscach bez zabezpieczenia. Dotyczy to szczególnie początkowego okresu leczenia, po zwiększeniu dawki leku lub po zmianie preparatu a także w przypadku jednoczesnego spożywania alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Większość działań niepożądanych jest związana z farmakodynamiką monoazotanu izosorbidu, a ich nasilenie wykazuje związek z dawką. Bardzo częstym działaniem niepożądanym ($\geq 1/10$) jest ból głowy wywołany przez azotany, występujący na początku leczenia, który zazwyczaj ustępuje po kilku dniach nieprzerwanej terapii.

Podczas leczenia monoazotanem izosorbidu obserwowano również następujące działania niepożądane sklasyfikowane wg częstości:

- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

	Częste	Rzadkie
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, osłabienie	niepokój, dezorientacja, zmęczenie, omamy wzrokowe
Zaburzenia serca	tachykardia	zaburzenia rytmu serca, nasilenie objawów dławicy piersiowej w razie znacznego zmniejszenia ciśnienia krwi lub w wyniku redystrybucji przepływu krwi do słabo wentylowanych obszarów płuc
Zaburzenia naczyń	zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, zaczerwienienie skóry	zapaść
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka alergiczna, świąd
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	nudności, wymioty	bóle brzucha, biegunka, zgaga
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		utrudnione i bolesne oddawanie moczu, częstomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Impotencja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego lub ciśnienia wewnątrzgałkowego

4.9 Przedawkowanie

Do objawów przedawkowania należy niedociśnienie, tachykardia, gorąca i zaczerwieniona skóra, ból głowy, kołatanie serca oraz omdlenie. Duże dawki mogą spowodować wystąpienie methemoglobinemii. Bardzo duże dawki mogą spowodować wzrost ciśnienia śródczaszkowego wywołując dezorientację, wystąpienie objawów mózgowych oraz wymiotów.

Poza ogólnymi metodami postępowania, takimi jak płukanie żołądka oraz ułożenie pacjenta w pozycji poziomej z uniesionymi nogami, muszą być monitorowane w warunkach intensywnej opieki medycznej podstawowe funkcje życiowe, i jeśli to konieczne, korygowane. Podanie węgla leczniczego jest zalecane jako metoda leczenia przedawkowania. Dializa nie ma zastosowania.

W przypadkach znacznej hipotensji i (lub) wstrząsu należy wypełnić łożysko naczyniowe; w wyjątkowych przypadkach można podać dopaminę we wlewie.

Podanie epinefryny i leków o podobnym działaniu jest przeciwwskazane.

W razie wystąpienia methemoglobinemii stosuje się następujące odtrutki, zależnie od stopnia jej ciężkości:

1. Witamina C: 1 g doustnie lub sól fizjologiczna dożylnie.
2. Błękit metylenowy: do 50 ml 1% roztworu błękitu metylenowego dożylnie.
3. Błękit toluidynowy: początkowo 2 do 4 mg/kg masy ciała wyłącznie dożylnie; jeżeli to konieczne, wlew można powtórzyć kilka razy, w odstępach godzinnych w dawce 2 mg/kg masy ciała.
4. Tlenoterapia, hemodializa, wymienna transfuzja krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki rozszerzające naczynia krwionośne stosowane w chorobach serca, azotany organiczne, kod ATC: C01DA14.

Mechanizm działania monoazotanu izosorbidu (ISMN) jest taki sam jak innych azotanów organicznych: bezpośrednie zwiótczenie mięśni gładkich naczyń. ISMN również zwiótcza mięśniówkę gładką oskrzelików, przewodu pokarmowego, dróg żółciowych oraz dróg moczowych i macicy. Ponadto, zmniejsza adhezję i agregację płytek.

Azotany uwalniają tlenek azotu (NO) do śródbłonna naczyń krwionośnych. Aktywuje on cyklazę guanylową w komórkach mięśni gładkich oraz zwiększa powstawanie cyklicznego GMP z GTP. Działanie azotanów polegające na rozszerzaniu naczyń krwionośnych jest najsilniejsze w chorobach z zaburzeniami czynności śródbłonna, takich jak miażdżycza tętnic, cukrzyca i hipercholesterolemia, w których endogenne wytwarzanie tlenu azotu jest zmniejszone.

Azotany zmniejszają zużycie tlenu przez serce poprzez zmniejszenie obciążenia wstępnego i obciążenia następczego oraz poprawę zaopatrzenia mięśnia sercowego w tlen przez zwiększenie perfuzji wieńcowej. Wpływ jest najsilniejszy w żyłkach i tętnicach, takich jak tętnice wieńcowe. W badaniach klinicznych obserwowano działanie przeciwdławicowe oraz przeciwniedokrwienne wyrażające się zmniejszeniem częstości i ciężkości przebiegu napadów dławicy piersiowej.

Tolerancja

Stwierdzono, że podczas ciągłego dawkowania i utrzymywania się stałego stężenia azotanów w osoczu ich skuteczność maleje. Jakakolwiek istniejąca tolerancja ustępuje w ciągu 24 godzin po odstawieniu leczenia. W przypadkach przerywanego podawania nie obserwowano rozwoju tolerancji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym monoazotan izosorbidu jest szybko i prawie całkowicie (>95%) wchłaniany z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie leku w osoczu jest osiągane w ciągu godziny. Pokarm zwalnia wchłanianie, ale nie zmniejsza biodostępności.

Wiązanie monoazotanu izosorbidu z białkami osocza jest nieznaczne, wynosi poniżej 5%.

Objętość dystrybucji wynosi 0,6 l / kg.

Monoazotan izosorbidu jest prawie całkowicie (98%) metabolizowany w wątrobie, głównie w wyniku denitryfikacji do izosorbidu. Część wiąże się z 5- monoazotanem glukuronianu i jest wydalana z moczem. Wszystkie metabolity są farmakologicznie nieaktywne. Jedynie około 2% jest eliminowane przez nerki w stanie niezmienionym.

Okres półtrwania w fazie eliminacji monoazotanu izosorbidu w osoczu wynosi średnio 5 godzin. Całkowity klirens wynosi około 130 ml/min.

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki w przypadku niewydolności nerek lub marskości wątroby.

Poprawa tolerancji wysiłku u pacjentów z dławicą piersiową rozpoczyna się po ½ do 1 godziny po podaniu dawki i utrzymuje się przez 8 do 10 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ostra toksyczność monoazotanu izosorbidu jest znikoma. LD50 po podaniu doustnym u myszy i szczurów wynosi ponad 1000 mg/kg. W badaniach nad toksycznością przewlekłą u psów (191 mg/kg/dobę doustnie) obserwowano niewielkie zwiększenie stężenia methemoglobiny w surowicy. Przewlekłe badania u myszy i szczurów otrzymujących dawki 900 mg/kg/dobę nie wykazały działania rakotwórczego. Nie zaobserwowano wpływu na płodność w zakresie dawki 500 mg/kg/dobę, (co stanowi 500 razy większą dawkę niż dawka stosowana u człowieka). Przy stosowaniu dawki 250 mg/kg/dobę nie zgłaszano występowania działań niepożądanych w zakresie reprodukcji i rozwoju oraz nie zgłaszano zaburzeń występujących w okresie płodowym. Doświadczenia przeprowadzone w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* nie wykazały działania mutagennego monoazotanu izosorbidu, ani jego metabolitów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Skrobia żelowana, kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25° C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30 i 100 tabletek w pojemniku z HDPE z zamknięciem LDPE.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vitalbans Oy, Varastokatu 8, 13500 Hämeenlinna, Finlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14441

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

28.2.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2010 -06- 2 8

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15