

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sorbonit, 10 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 10 mg izosorbidu diazotanu (*Isosorbidi dinitras*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 1 tabletki zawiera 87 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Biała do żółtej, płaska tabletki z symbolem „S” na jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Długotrwałe leczenie i zapobieganie bólom wieńcowym w dławicy piersiowej.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W zapobieganiu wystąpieniu bólu wieńcowego zwykle przyjmuje się doustnie 1 tabletkę 4 razy na dobę.

W leczeniu długotrwałym przyjmuje się zwykle doustnie 1 tabletkę 4 do 6 razy na dobę, najlepiej pół godziny przed posiłkiem, a w razie konieczności co 2 do 3 godzin.

W celu uniknięcia zjawiska tolerancji (zmniejszenia skuteczności leku w czasie długotrwałego stosowania) należy zachować 12-18-godzinną przerwę między ostatnią dawką przyjętą danego dnia i pierwszą dawką przyjętą następnego dnia.

#### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne azotany nieorganiczne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ostra niewydolność krążenia (wstrząs lub zapaść naczyniowa).
- Wstrząs kardiogeny (z wyjątkiem sytuacji, w których na skutek odpowiedniego postępowania uzyskuje się wystarczające ciśnienie późnorozkurczowe w lewej komorze serca).
- Serce płucne.
- Ostry zawał mięśnia sercowego z niskim ciśnieniem napełniania lewej komory serca (w tym świeży zawał ściany dolnej),
- Kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu.
- Znaczna niedokrwistość.
- Tamponada serca.
- Zaciskające zapalenie osierdzia.
- Znaczne niedociśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe poniżej 90 mmHg).
- Ciężka hipowolemia i inne zaburzenia prowadzące do hipowolemii, w tym znaczne odwodnienie,

- krwotok itp.).
- Jaskra, zwłaszcza z zamkniętym kątem.
  - Jednoczesne stosowanie inhibitorów 5-fosfodiesterazy (tj. syldenafil, tadalafil, wardenafil) ze względu na ryzyko znacznego niedociśnienia tętniczego i zagrażających życiu powikłań sercowo-naczyniowych (patrz punkty 4.4 i 4.5).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Diazotan izosorbidu (ang. isosorbide dinitrate, ISDN) należy stosować ostrożnie i wyłącznie pod nadzorem medycznym w wypadku:

- niskiego ciśnienia napełniania, jak np. w zawale mięśnia sercowego, niewydolności lewokomorowej. Należy unikać zmniejszenia ciśnienia tętniczego poniżej 90 mmHg.
- stenozy aortalnej i (lub) mitralnej;
- zaburzeń ortostatycznych;
- chorób przebiegających ze zwiększonym ciśnieniem śródczaszkowym.

Szczególnej ostrożności wymagają pacjenci:

- z zaburzeniami regulacji krążenia, hipowolemią (np. w trakcie stosowania leków moczopędnych);
- z niedoczynnością tarczycy, hipotermią, niedożywieniem;
- z ciężkim uszkodzeniem mięśnia sercowego;
- z ciężką niewydolnością wątroby i (lub) nerek;
- z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD);
- nadużywający alkoholu.

Istnieją doniesienia o rozwoju tolerancji (zmniejszenie skuteczności), a także krzyżowej tolerancji na inne azotany (zmniejszenie skuteczności w wyniku wcześniejszego stosowania azotanów) (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Pacjentów przyjmujących podtrzymujące dawki diazotanu izosorbidu należy ostrzec przed stosowaniem produktów leczniczych zawierających inhibitory 5-fosfodiesterazy (tj. syldenafil, tadalafil, wardenafil). Nie należy przerywać leczenia ISDN w celu umożliwienia stosowania inhibitorów 5-fosfodiesterazy, gdyż może to grozić wywołaniem napadu dławicy piersiowej (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Jedna tabletkę produktu Sorbonit zawiera 87 mg laktozy jednowodnej. Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Jednoczesne stosowanie innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, leków hipotensyjnych (tj. leki beta-adrenolityczne, antagoniści wapnia, inhibitory konwertazy angiotensyny, leki moczopędne), a także neuroleptyków i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych może nasilić hipotensyjne działanie diazotanu izosorbidu. Jeśli leczenie skojarzone jest konieczne, należy rozpoczynać od małych dawek zwiększanych stopniowo pod ścisłą kontrolą.

Alkohol nasila działanie hipotensyjne diazotanu izosorbidu.

Inhibitory 5-fosfodiesterazy, tj. syldenafil, tadalafil, wardenafil, mogą nasilić hipotensyjne działanie azotanów, w tym diazotanu izosorbidu. Może to prowadzić do zagrażających życiu powikłań sercowo-naczyniowych. Dlatego stosowanie inhibitorów 5-fosfodiesterazy u pacjentów leczonych diazotanem izosorbidu jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie diazotanu izosorbidu z dihydroergotaminą może prowadzić do zwiększenia jej stężenia we krwi i tym samym spowodować podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi.

Azotany mogą działać jako antagoniści noradrenaliny, acetylocholin i histaminy.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) mogą osłabiać działanie azotanów.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### *Ciąża*

Przeprowadzone na szczurach i królikach badania wpływu na reprodukcję nie wykazały, aby diazotan izosorbidu podawany w dawkach do wartości toksycznych dla matek, miał szkodliwe działanie na płody. Nie przeprowadzono jednak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży.

Ponieważ badania na zwierzętach nie zawsze mają wartość prognostyczną w odniesieniu do ludzi, diazotanu izosorbidu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że lekarz uzna to za bezwzględnie konieczne i będzie bezpośrednio oraz w sposób ciągły nadzorował przebieg leczenia.

##### *Karmienie piersią*

Dostępne dane nie są rozstrzygające ani wystarczające do określenia ryzyka dla niemowlęcia karmionego piersią w trakcie leczenia. Istnieją doniesienia o przenikaniu azotanów do mleka kobiecego i wywoływaniu przez nie methemoglobinemii u dziecka. Nie ustalono, w jakim zakresie diazotan izosorbidu i jego metabolity przenikają do mleka, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u kobiet karmiących piersią.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nawet stosowany w zalecony sposób Sorbonit może zmieniać reaktywność pacjenta w stopniu zaburzającym zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Na początku leczenia lub bezpośrednio po zwiększeniu dawki, a także w przypadku jednoczesnego spożywania alkoholu lub zmiany leku na inny, mogą wystąpić zawroty głowy i znużenie. Pacjenta należy poinformować, że w razie wystąpienia takich objawów nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Częstość możliwych działań niepożądanych określono następująco:

bardzo często:  $\geq 1/10$

często:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$

niezbyt często:  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$

bardzo rzadko:  $< 1/10\ 000$

częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych

##### **Zaburzenia serca**

*Często:* tachykardia

*Niezbyt często:* nasilenie objawów dławicy piersiowej, udar przysadkowy (u pacjentów z nierozpoznanym guzem przysadki)

##### **Zaburzenia naczyniowe**

*Często:* niedociśnienie ortostatyczne z odruchową tachykardią i przedmiotowymi i (lub) podmiotowymi objawami niedokrwienia mózgu (z sennością, zawrotami głowy i osłabieniem) na początku leczenia i po zwiększeniu dawki

*Niezbyt często:* zapaść krążeniowa (czasami z bradyarytmią i utratą przytomności)

*Częstość nieznana:* niedociśnienie tętnicze

[Podczas stosowania organicznych azotanów notowano ciężkie reakcje związane z niedociśnieniem tętniczym (z nudnościami, wymiotami, odczuciem niepokoju, zblednięciem i nadmierną potliwością)].

##### **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

*Bardzo rzadko:* hipowentylacja pęcherzykowa prowadząca do niedotlenienia z ryzykiem rozwoju zawału mięśnia sercowego u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca

(W trakcie terapii diazotanem izosorbidu może dojść do przemijającego zmniejszenia ciśnienia tlenu cząsteczkowego we krwi z powodu względnej redystrybucji przepływu krwi do słabiej wentylowanych części płuc. Może to prowadzić, szczególnie u osób z chorobą niedokrwienną serca, do niedotlenienia mięśnia sercowego.)

### **Zaburzenia oka**

*Bardzo rzadko:* jaskra z zamkniętym kątem

### **Zaburzenia żołądka i jelit**

*Często:* nudności i wymioty

*Bardzo rzadko:* zgaga

### **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

*Często:* uczucie osłabienia

### **Zaburzenia układu nerwowego**

*Bardzo często:* ból głowy, zwłaszcza na początku leczenia, ustępujący zazwyczaj w trakcie dalszego stosowania (znane działanie niepożądane azotanów)

*Często:* zawroty głowy, senność

### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

*Niezbyt często:* skórne odczyny alergiczne (np. wysypka), nagle zaczerwienienie skóry (zwłaszcza twarzy) z uczuciem gorąca

*Bardzo rzadko:* zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy

*Częstość nieznana:* złuszczone zapalenie skóry

Zwiększenie dawki i (lub) zmiana przerw między przyjmowaniem kolejnych dawek produktu leczniczego może spowodować osłabienie lub utratę jego działania.

W celu uniknięcia powstania tolerancji na lek, którą obserwowano przy dłuższym stosowaniu, należy unikać długotrwałego stosowania dużych dawek (patrz punkt 4.2 i 4.4).

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Przedawkowanie może spowodować niedociśnienie tętnicze z zaburzeniami regulacji ortostatycznej, odruchową tachykardię, bóle głowy, osłabienie, zawroty głowy, oszołomienie, senność, zaczerwienienie skóry, nudności, wymioty i biegunkę.

Po przyjęciu dużych dawek (ponad 20 mg/kg mc.) może wystąpić methemoglobinemia, sinica, duszność i przyspieszenie oddechu.

Przyjęcie bardzo dużych dawek może spowodować zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego z objawami mózgowymi.

Po długotrwałym przedawkowaniu odnotowano zwiększone stężenie methemoglobiny. Kliniczne znaczenie tego zjawiska jest niejednoznaczne.

### *Ogólne zasady postępowania leczniczego po przedawkowaniu leku*

- Przerwać stosowanie produktu leczniczego.
- Sprowokować wymioty (jeśli pacjent jest przytomny) lub wykonać płukanie żołądka i podać węgiel aktywny, jeśli od przedawkowania upłynęło nie więcej niż 1 godzina.
- Zastosować ogólne zasady postępowania w przypadku niedociśnienia tętniczego:
  - położyć chorego z uniesionymi kończynami dolnymi;
  - podać tlen;
  - zwiększyć objętość osocza płynami infuzyjnymi (np. 0,9% roztworem chlorku sodu);
  - zastosować specjalistyczne leczenie wstrząsu (w Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej).

### *Postępowanie w wypadku bardzo niskiego ciśnienia tętniczego krwi i (lub) wstrząsu:*

- podwyższyć ciśnienie tętnicze, np. podając noradrenalinę chlorowodorek i (lub) dopaminę.

Podawanie adrenalin i jej pochodnych jest w tym postępowaniu przeciwwskazane.

### *Leczenie methemoglobinemii*

Należy zastosować:

- substancje redukujące
  - witaminę C
  - błękit metylenowy lub błękit toluidynowy
- tlen (w razie konieczności)
- wspomaganie oddechu (respirator)
- hemodializę i (lub) transfuzję wymienną krwi (w razie konieczności)
- resuscytację krążeniowo-oddechową (w razie konieczności).

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki rozszerzające naczynia stosowane w chorobach serca

Kod ATC: C01DA08

Izosorbidu diazotan działa bezpośrednio na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, powodując rozszerzenie obwodowych naczyń krwionośnych żylnych i tętniczych. W wyniku rozszerzenia naczyń zmniejsza się obciążenie wstępne i następcze serca, co prowadzi do zmniejszenia zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen. Bezpośrednie działanie rozszerzające na tętnice wieńcowe oraz zmniejszenie napięcia późnorozkurczowego ściany serca zwiększa przepływ krwi przez mięsień sercowy (zwłaszcza w jego warstwie podścielczej), a tym samym zwiększa podaż tlenu do niedokrwionych obszarów serca. Izosorbidu diazotan powoduje rozkurcz mięśniówki oskrzeli, dróg moczowych, pęcherzyka żółciowego, dróg żółciowych oraz przelyku, jelita cienkiego i grubego wraz ze zwieraczem odbytu. Na poziomie cząsteczkowym mechanizm działania azotanów polega najprawdopodobniej na tworzeniu tlenku azotu i zwiększaniu stężenia w komórkach mięśni gładkich cyklicznego monofosforanu guanidyny (cGMP), pełniącego rolę mediatora rozkurczu. Zwiększenie jego stężenia powoduje rozkurcz mięśni gładkich i w konsekwencji rozszerzenie naczyń krwionośnych.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### *Wchłanianie*

Izosorbidu diazotan jest bardzo szybko wchłaniany przez błonę śluzową jamy ustnej (początek działania po 1-2-(5) minutach, maksymalne stężenie we krwi osiąga po 6-10-(15) minutach), ale wolniej wchłaniany jest z przewodu pokarmowego (początek działania po 15-30 minutach, maksymalne stężenie we krwi po upływie od 15 minut do 1-2 godzin).

#### *Metabolizm*

Izosorbidu diazotan jest metabolizowany w procesie pierwszego przejścia, który jest bardziej zaznaczony przy podaniu doustnym niż podjęzykowym.

W wątrobie, a także w wielu innych tkankach (np. w erytrocytach) izosorbidu diazotan jest stopniowo metabolizowany poprzez transferazę S-glutationu do farmakologicznie czynnych metabolitów: w około 60% do 5-azotanu izosorbidu (IS-5-N), w około 20-25% do 2-azotanu izosorbidu (IS-2-N), zaś pozostała część podlega przemianie do monoazotanu izosorbidu.

Monoazotan izosorbidu jest metabolizowany dużo wolniej (okres półtrwania IS-5-N wynosi 4 do 6 godzin, IS-2-N: 1,5 do 2 godzin) niż izosorbidu diazotan (okres półtrwania 30 do 60 minut).

Końcowymi produktami metabolizmu izosorbidu diazotanu są między innymi glukuronid IS-5-N, izosorbid i sorbid.

#### *Wydalanie*

Główną drogą wydalania są nerki. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wydalanie izosorbidu diazotanu oraz jego czynnych metabolitów jest niezmienione, zaś u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby stężenie izosorbidu diazotanu w surowicy może być zwiększone, a metabolitów IS-5-N zmniejszone.

#### *Tolerancja*

Pomimo stosowania takiej samej dawki i stałego stężenia azotanów we krwi obserwowano zmniejszenie skuteczności produktu leczniczego. Powstała tolerancja na izosorbidu diazotan ustępuje w ciągu 24 godzin po odstawieniu produktu leczniczego.

Jeśli produkt leczniczy stosowany był z odpowiednimi przerwami, nie obserwowano rozwinięcia się tolerancji na izosorbidu diazotan.

### **5.3 Przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa**

#### *Toksyczność po podaniu jednorazowym*

Badania toksyczności po podaniu jednorazowym nie wykazały szczególnego zagrożenia dla człowieka.

#### *Toksyczność po podawaniu wielokrotnym*

U szczurów i psów po stosowaniu maksymalnie dużych dawek dobowych (480 mg/kg mc. u szczurów i 90 mg/kg mc. u psów) obserwowano toksyczne działania na ośrodkowy układ nerwowy oraz powiększenie wątroby. Powiększenie wątroby można przypisać działaniu izosorbidu diazotanu.

#### *Genotoksyczność oraz rakotwórczość*

Badania nie wykazały działania mutagennego ani rakotwórczego.

#### *Toksyczny wpływ na reprodukcję*

Badania nie wykazały toksycznego wpływu na reprodukcję.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Talk  
Magnezu stearynian  
Krospowidon

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Brak danych

### **6.3. Okres ważności**

3 lata

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierają 60 tabletek.

#### **6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych zaleceń.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1+3  
82041 Oberhaching, Niemcy

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr R/2823

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.06.1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.11.2013 r.

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**