

ПРЕДЛОГ ТЕКСТ
НА
ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ
НА ЛЕКОТ

ISOSORB RETARD® 20 mg

Isosorbide dinitrate

Капсули со продолжено ослободување

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

- ISOSORB RETARD® 20 mg капсули со продолжено ослободување.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една капсула со продолжено ослободување содржи 20 mg изосорбид динитрат.

За комплетната листа на ексципиенси види во делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Капсула со продолжено ослободување, тврда.

Тврда желатинозна капсула, виолетова боја, полнета со жолтеникави сферични пелети.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Профилактика и долготрајна терапија на ангина пекторис.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Перорална употреба.

Возрасни: една капсула два пати на ден. Капсулата треба да се проголта цела, без да се крши или цвака, со доволна количина на течност. Втората доза во текот на денот треба се земе 6 до 8 часа после првата доза. Кај пациентите чија што состојба налага поголема количина на нитрати, дозата може да се зголеми на две капсули два пати на ден, или на една капсула три пати на ден; во тој случај, третата доза треба да се земе околу 18 часот попладне.



Постари пациенти: клиничкото искуство не сугерира на потреба од поинаков начин на употреба кај оваа група на пациенти.

Деца: безбедноста и ефикасноста на изосорбид динитрат кај деца не е утврдена.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Лекот не треба да се користи кај пациенти со позната преосетливост на нитрати (или било која друга компонента на лекот), мошне висок крвен притисок, акутен инфаркт на миокардот со низок притисок на полнење, тешка хипотензија или хиповолемија.

Инхибиторите на фосфодиестераза (пр. силденафил) може да ги потенцираат хипотензивните ефекти на нитратите, поради што нивната истовремена употреба со нитрати или донори на азот е контраиндицирана.

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКОТ

Лекот со претпазливост треба да се применува кај пациенти со хипотиреоидизам, хипотермија, малнутриција, глауком-затворен агол, тешки заболувања на црниот дроб или заболувања на бубрезите.

После првата доза може да се јават симптоми на циркулаторен колапс, посебно кај пациенти со лабилна циркулација.

Кај некои пациенти може да се развијат симптоми на постурална хипотензија и синкопа.

Примената на изосорбид динитрат бара посебна претпазливост и медицински надзор во следните состојби: хипертрофична обструктивна кардиомиопатија, констриктивен перикардитис, тампонада на срцето, низок притисок на полнење на срцето, стеноза на аортниот/митралниот залисток и болест поврзана со интракранијален притисок.

Лекот не треба да се употребува кај лица со вродена непоносливост на шеќери (сахароза, лактоза).

Употребата на овој лек не смее да се прекине со цел земање на лекови кои содржат инхибитори на фосфодиестераза, бидејќи на тој начин се зголемува ризикот од предизивкување на напад на ангина пекторис.

Во колку капсулите не се земаат како што е индицирано, со адекватни дозажни интервали (види дел 4.2), може да се равие толеранција кон овој лек.



4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Истовремената примена на лекови кои го намалуваат крвниот притисок, како што се антагонисти на бета адренергичните рецептори, блокатори на калциумовите канали, вазодилататори и слични лекови, и/или алкохол, може да го зголеми хипотензивниот ефект на овој лек. Кај пациенти кои веќе земаат инхибитори на анготензин конвертирачкиот ензим може да се развијат симптоми на циркулаторен колапс.

Хипотензивниот ефект на нитратите се зголемува во колку истовремено се применуваат инхибитори на фосфодиестераза (пр. силденафил). Истото ова може да се случи и со невротропните и трицикличните антидепресиви.

Постојат извештаи кои укажуваат дека истовремената употреба на нитрати може да ги зголеми концентрациите на дихидроерготамин во крвта и неговиот антихипертензивен ефект.

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Овој лек не треба да се употребува во текот на бременоста и периодот на лактација освен до колку докторот таквата употреба не ја смета за неопходна.

4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Може да се јави главоболка, замор и вртоглавица, што може да влијае на способноста за возење и ракување со машини. Пациентите не треба да возат или да ракуваат со машини во колку е нарушена нивната способност.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Многу често (се јавуваат кај повеќе од 1 на 10 пациенти кои го земаат лекот) несакано дејство на овој лек е главоболката. Фреквенцијата на јавување на главоболката постепено се намалува со текот на времето и континуираната употреба.

На почетокот на терапијата или кога дозата се зголемува, често (кај 1 до 10 од 100 пациенти кои го земаат лекот) се забележува хипотензија и/или замаеност при станување. Овие симптоми може да бидат поврзани со вртоглавица, поспаност, рефлексна тахикардија и чувство на слабост.

Помалку често (се јавуваат кај 1 до 10 од 1000 пациенти кои го земаат лекот) може да се јават мачнина, повраќање, црвенило и алергиски кожни реакции (пр. исип) кои понекогаш може да бидат тешки. Во изолирани случаи може да се равие ексфолијативен дерматитис. Многу ретко може да се јави Stevens-Johnson-ов синдром или ангиоедем.

Постојат извештаи за тешки хипотензивни реакции при употреба на органски нитрати, вклучувајќи мачнина, повраќање, немир, бледило и прекумерно



потење. Повремено може да се јави колапс (понекогаш пропратен со брадиаритмија и синкопа). Повремено тешка хипотензија може да доведе до интензивирање на симптомите на ангина пекторис.

Постојат неколку извештаи за езофагитис, најверојатно поради релаксација на сфинктерот предизвикана од нитратите.

Во текот на примената на овој лек може да се јави повремена хипоксемија, поради релативна редистрибуција на крвниот проток во хиповентилираните алвеоларни подрачја. Ова може да доведе до миокардијална хипоксија, посебо кај пациентите со коронарна болест.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Клиничка слика

- Пад на крвниот притисок ≤ 90 mmHg, бледило, потење, слаб пулс, тахикардија, зашеметеност при станување, главоболка, слабост, вртоглавица, мачнина и повраќање.
- Во текот на биотрансформацијата на изосорбид мононитрат се ослободуваат нитратни јони, кои може да доведат до метхемоглобинемија и цијаноза со последователна тахипнеа, анксиозност, губиток на свеста и срцев застој. Не може да се исклучи дека предозирањето со изосорид динитрат може да доведе до вакво несакано дејство. При мошне високи дози може да се зголеми интракранијалниот притисок. Ова може да доведе до церебрални симптоми.

Супортивни мерки

- Прекин на земањето на лекот
- Општи процедури во случај на хипотензија поврзани со нитратите
 - Пациентот треба да биде во хоризонтална положба, со спуштена глава и подигнати нозе
 - Снабдување со кислород
 - Надокнада на плазматски волумен
 - За специфичен третман на шок, пациентот треба да биде примен во единица за интензивна нега.

Специфични процедури

- Зголемување на крвниот притисок во случај крвниот притисок да е мошне низок
- Третман на метхемоглобинемија
 - Редукциона терапија од избор со витамин Ц, метиленско плаво и толуидин-плаво
 - Примена на кислород (во колку е неопходно)
 - Започнување на вештачко дишење
 - Хемодијализа (во колку е неопходно)



Мерки за реанимација

Во случај на знаци за респираторен и циркулаторен застој треба веднаш да се започне со мерките за реанимација

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: Органски нитрати.

АТС код: C01DA08

Изосорбид динитрат предизвикува релаксација на мазните мускули на крвните садови и така доведува до вазодилатација.

Изосорбид динитрат ги релаксира и периферните артерии и вени. Ефектот на вените доведува до задршка на крвта во вените и до намалување на венскиот прилив во срцето, и на тој начин се намалува притисокот и волуменот на комората на крајот на дијастолата (претходно оптеретување).

Дејството на артериите, и во поголеми дози на артериолите, го намалува системскиот васкуларен отпор (накнадно оптеретување). Ова за последица има намалување на срцевата работа.

Ефектите на претходното и накнадното оптеретување доведуваат до намалена потрошувачка на кислород во срцето.

Освен тоа, во услови на парцијална оклузија на коронарната циркулација со артериосклеротични лезии, изосорбид динитрат предизвикува редистрибуиција на протокот на крвта према субендокардните регии на срцето. Овој ефект е најверојатно последица на селективната дилатација на големите крвни садови. Дилатацијата на колатералните артерии предизвикана од нитрати може да ја подобри перфузијата на делот од миокардот позади стенозата. Освен тоа, нитратите ги дилатираат ексцентричните стенози, бидејќи може да ги сузбијат потенцијалните констриктивни фактори кои делуваат на резидуелниот лак на комплијаторниот мазен мускул на местото на коронарно стеснување. Нитратите може да ги релаксираат и коронарните спазми.

Покажано е дека кај пациенти со конгестивна срцева инсуфициенција нитратите ја подобруваат хемодинамиката како во мирување така и при напор. Во остварувањето на овој поволен ефект се вклучени неколку механизми, вклучувајќи подобрување на валвуларната регургитација (поради намалена дилатација на коморите) и намалени потреби за кислород на миокардот.

Со намалувањето на потребите за кислород и зголемувањето на достава на кислород, се намалува површината на оштетувања на миокардот. Поради тоа, изосорбид динитрат може да биде од корист кај селектирани пациенти со



инфаркт на миокардот.

Ефектите на другите органски системи вклучуваат релаксација на бронхијалната мускулатура, на мускулите на гастроинтестиналниот тракт, билијарниот и уринарниот тракт. Регистрирана е и релаксација на мазните мускули на утерусот.

Механизам на дејство

Како и сите органски нитрати, и изосорбид динитрат делува како донор на азотен оксид (NO). NO предизвикува релаксација на мазните мускули на крвните садови преку стимулација на гванилат циклаза и последователно зголемување на концентрацијата на интрацелуларен цикличен гванозин монофосфат (cGMP). Се стимулира и cGMP-зависната протеин киназа, што доведува до промена на состојбите на фосфорилација на разни протеини во клетките на мазните мускули. Конечно, доаѓа до дефосфорилација на лесниот ланец на миозинот и до намалување на контрактибилноста.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Киетиката на апсорбција на изосорбид динитрат од Isosorb Retard капсулите со продолжено ослободување на лековитата супстанција не е во потполност испитана. Испитувањата со формулации на изосорбид динитрат со непосредно ослободување покажале висока варијабилност во однос на биолошката расположивост (10% до 90%), со изразен метаболизам при првото поминување низ црниот дроб. Во повеќето од овие испитувања е најдено прогресивно зголемување на биолошката расположивост во текот на хроничната терапија; не се знае дали слични зголемувања на биолошката расположивост се јавуваат во текот на хроничната примена на Isosorb Retard капсулите со продлжено ослободување на лековитата супстанција. Гастроинтестиналната апсорбција е поспора отколку апсорбцијата преку оралната мукоза, а ефектот на првото поминување е поизразен после перорална примена на изосорбид динитрат.

Волуменот на дистрибуција на изосорбид динитрат е 2-4 L/kg, а тоталниот клиренс 2-4 L/min, така што полувремето на елиминација на лекот изнесува околу 1 h. Бидејќи вкупниот клиренс го надминува протокот на крв низ црниот дроб, лекот подлежи на значаен екстрахепатален метаболизам. Изосорбид динитрат се метаболизира во изосорбид 2-мононитрат, шие што полувреме на елиминација изнесува 2.01 h (± 0.4) до 2.5 h и изосорбид 5-мононитрат, со полувреме на елиминација од 4.6 h (± 0.8 h). Двата метаболита се фармаколошки активни, а посебно 5-мононитрат, кој се метаболизира со денитрација до изосорбид, со глукоронидација до изосорбид 5-мононитрат глюкуронод и со денитрација/хидратација до сорбитол. Изосорбид 2-мононитрат учествува во сите метаболни патишта.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Во согласност со барањата кои постоеле во времето на воведување на



изосорбид динитрат во клиничката пркса, не се спроведени долготрајни испитувања на животни со цел процена на канцерогениот потенцијал на овој лек.

Во модифицирана репродукциона студија на две генерации, изосорбид динитрат во дози од 25 и 100 mg/kg/ден не предизвикал видливи патолошки ефекти, ниту пак довел до промени во фертилитетот или времето на гестација кај стаорците.

Во перорални дози кои биле за 35 и 150 пати поголеми од максималните препорачани хумани дози, изосорбид динитрат дозно зависно ја зголемил ембриотоксичноста (зголемен број на мумифицирани новородени) кај зајациите.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Шеќерна сфера (сахароза; скроб, пченкарен); лактоза, монохидрат; шела; талк; боја, азуробин (E122); желатин.

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Не се познати.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

Три (3) години од датумот на производство

Да не се употребува по изминувањето на рокот на употреба.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Лекот да се чува на температура до 25°C, во оригинално пакување заради заштита од светлина и влага.

Лекот да се чува на места достапни за деца.

6.5 ПАКУВАЊЕ

Внатрешно пакување: шест PVC/Alu блистери со по 10 капсули продолжено ослободување на лековитата супстанција.

Надворешно пакување: картонска кутија со 60 капсули и упатство



6.6 **ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА, РАКУВАЊЕ И ДИСПОЗИЦИЈА**

Нема специфични барања. Неупотребениот лек се уништува согласно важечките прописи.

7. **НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ**

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје
ул.Никола Парапунов бб 1000 Скопје
Р. Македонија

8. **БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ**

9. **ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈА**

10. **ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Декември, 2016 година

