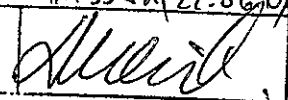


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА

ISODINIT
ИЗОДИНИТ

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
ПРОДУКТА	
разрешение за употреба № 113572/22.06.06	
699/20.06.06	

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ ISODINIT

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество в една таблетка с удължено освобождаване:
Isosorbide dinitrate 20 mg

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с удължено освобождаване.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

- Профилактика и лечение на ангина пекторис.
- Съпътстващо лечение при застойна сърдечна недостатъчност.

4.2. Дозировка и начин на употреба

По лекарско предписание. Приема се перорално, преди храна с достатъчно количество течност.

Възрастни:

За профилактика и лечение на стенокардия обичайната начална доза е 20 mg - 2 пъти дневно. Дозата може да варира от 40 до 120 mg (2-6 табл.) дневно, разпределени в 2 до 3 приема според потребностите на пациента и по лекарска преценка. В отделни случаи могат да се приемат до 240 mg (12 табл.) дневно, без това да е свързано със сериозни странични ефекти.

С оглед постигането на максимален терапевтичен ефект се препоръчва индивидуално дозиране на лекарствения продукт според потребностите на пациента, неговия отговор и поносимост. При всеки дозиран режим, с оглед предотвратяване развитието на нитратен толеранс е необходимо да се осигури 10-12 часов безнитратен интервал (обикновено през нощта, когато пациентът почива).

Като съпътстващо лечение на застойна сърдечна недостатъчност - 40-160 mg (2-8 табл.) дневно, разпределени в четири приема или според индивидуалните потребности. При тези пациенти, хемодинамичното мониториране е от съществено значение за определяне на индивидуалната дозировка.

Деца:

Безопасността и ефективността на този продукт при приложение върху деца не е доказана.



4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното или към някое от помощните вещества.
- Остра циркулаторна слабост, тежка хипотония или хиповолемия, колапсни състояния, шок.
- Остър миокарден инфаркт с ниско налягане на камерното пълнене.
- Изразена анемия.
- Скорозна мозъчна травма и мозъчен кръвоизлив.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Този продукт трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с хипотиреоидизъм, хипотермия, малнутриция, тежка чернодробна и бъбречна дисфункция.

Възможно е да се наблюдават симптоми на циркулаторен колапс след първата доза, особено при пациенти с лабилна циркулация. При някои пациенти може да се развие ортостатична хипотония и синкоп.

Необходимо е особено внимание при приложението на този продукт при заболявания придружени със затруднено камерно пълнене (перикардна тампонада, констриктивен перикардит, аортна или митрална клапна стеноза, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия), тъй като може да засили ангинозната симптоматика.

Необходимо е да се прецизира приложението при състояния с повишено интракраниално налягане и при глаукома.

При прием на големи дози може да се развие метхемоглобинемия.

Приемът на *isosorbide dinitrate* може да промени резултатите от колориметричното определяне на холестерола.

След продължителна терапия с високи дози, прекратяване на лечението трябва да става постепенно, за да се предотврати развитието на нова стенокардна симптоматика.

При неспазване на препоръчвания дозов интервал (виж т. 4.2) може да се развие нитратен толеранс.

Този лекарствен продукт съдържа като помощно вещество лактоза, което го прави неподходящ за пациенти с лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Фосфодиестеразните инхибитори (напр. *Sildenafil*) потенцират хипотензивния ефект на нитратите и затова едновременното им приложение е противопоказно. Подобен ефект се наблюдава при едновременното приложение на нитрати с невротептици и трициклични антидепресанти.

Едновременното приложение с алкохол и с лекарствени продукти, понижаващи артериалното налягане, като бета-блокери, калциеви антагонисти, вазодилататори и др. може да потенцира хипотензивния (особено ортостатичния) им ефект.

Ефектите на норадреналин, ацетилхолин, хистамин и др. могат да бъдат отслабени при едновременна употреба с нитрати.

Симпатикомиметиците могат да редуцират антиангинозния ефект на нитратите.

Нитратите могат да повишат плазмените нива на дихидроерготамин и да засилят неговия хипертензивен ефект.

4.6. Бременност и кърмене

Този продукт не се прилага по време на бременност и лактация, освен при абсолютна необходимост.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Поради възможността за поява на замаяност и сънливост, употребата на този лекарствен продукт може да наруши способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-често наблюдаваната нежелана реакция при прием на isosorbide dinitrate (с честота > 10%) е главоболието. Главоболието, в повечето случаи, намалява постепенно след няколко дни, но може да бъде силно изразено и персистиращо. То често може да се контролира чрез понижаване на дозата.

В началото на лечението, както и при увеличаване на дозата се наблюдават сравнително често (1-10%) хипотония и/или замаяност. Тези симптоми могат да бъдат придружени от световъртеж, сънливост, рефлексорна тахикардия и отпадналост.

Рядко (с честота под 1%) се наблюдават гадене, повръщане, кожна вазодилатация със зачервяване на лицето, кожни алергични реакции. В изолирани случаи може да се развие ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson или ангиоедем.

Рефлексорна тахикардия и симптоматична палпитация може да се получи в резултат на симпатикомиметично действие, вследствие намаление на системното артериално налягане. В много редки случаи може да се развие колапсно състояние с ритъмни нарушения, брадикардия. В отделни случаи - парадоксална реакция - усилване на стенокардните пристъпи.

Много рядко - гадене и повръщане.

При продължителна употреба и по-често при високи дози може да се развие толерантност към лекарственото вещество. У някои пациенти може да се загуби антиангинозната и антиишемична активност.

Леко повишаване на вътреочното налягане е регистрирано при пациенти със затвореноъглова глаукома.

4.9. Предозиране

Симптомите на предозиране включват понижаване на артериалното налягане ≤ 90 mmHg, бледост, изпотяване, слаб пулс, тахикардия, замаяване при изправяне, главоболие, отпадналост, гадене и повръщане.

От високи терапевтични дози може да се наблюдава парадоксален ефект - органичните нитрати могат да редуцират диастолното артериално налягане в такава степен, че увеличението на адренергичната стимулация да доведе до

увеличение на контрактилитета с негативен ефект върху кислородния баланс, засилване на исхемията и провокиране на стенокардни кризи.

Високи дози предизвикват: зачервяване на устните, ноктите, дланите на ръцете; чувство на неспокойствие, напрежение; задъхване, умора, слабост; повръщане; диплопия; сърцебиене, хипотензия /която може да бъде силна/, синкопи, конвулсии; рядко цианоза, метхемоглобинемия, нарушения в дишането и брадикардия, треска. При много високи дози може да се повиши вътречерепното налягане с церебрална симптоматика.

В случаи на тежки отравяния с таблетки трябва да се направи стомашна промивка. При метхемоглобинемия се прилага бавно интравенозно 1 mg/kg метиленово синьо, витамин С, при нужда хемодиализа. Циркулацията може да бъде поддържана чрез поставяне на пациента в хоризонтално положение, подаване на кислород, инфузия на плазма или подходящи електролитни разтвори. При данни за респираторен или циркулаторен арест се започват незабавни реанимационни мероприятия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС Код - C01D A08

Isosorbide dinitrate предизвиква релаксация на съдовата гладка мускулатура и вазодилатация.

Той дилатира едновременно периферните вени и артерии. Това води до увеличаване на венозния капацитет и намаляване на обратното венозно връщане към сърцето и по този начин до редуциране на камерното теледиастолично налягане и на преднатоварването.

Повлияването на артериалните и в по-големи дози на артериоларните съдове води до редуциране на системното съдово съпротивление (следнатоварването) и по този начин облекчава работата на сърцето.

Едновременното повлияване на преднатоварването и следнатоварването води до намаляване на миокардната кислородна консумация.

Освен това isosorbide dinitrate предизвиква преразпределение на кръвотока към субендокардните съдове, когато коронарния кръвоток е частично снижен от атеросклеротични лезии. Нитратно индуцираната дилатация на колатералните артерии може да подобри перфузията на постстенотичния миокард. Нитратите също така дилатират ексцентричните коронарни стенози и могат да намалят коронарните спазми.

Нитратите подобряват хемодинамиката в покой и при усилие при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност. Този ефект се осъществява по няколко механизма, включително намаляване на клапната регургитация (резултат на камерна дилатация) и редуциране на кислородните нужди на миокарда.

Чрез понижаване на кислородните нужди и повишаване на кислородните доставки, площта на миокардната увреда се ограничава. Поради това isosorbide dinitrate е подходящ при определени пациенти с миокарден инфаркт.

Isosorbide dinitrate има ефекти и върху други органи и системи, включително релаксация на бронхиалната мускулатура, на мускулите на гастроинтестиналната система, на билиарния и уринарния тракт.



Механизъм на действие:

Както и всички останали нитрати isosorbide dinitrate действа като донор на азотен окис (NO). Азотният окис предизвиква релаксация на съдовата гладка мускулатура чрез стимулиране на гуанилатциклазата и последващо повишаване на интрацелуларния цикличен гуанозин монофосфат (сGMP). Активира се сGMP-зависимата протеинкиназа, което води до промяна във фосфорилирането на редица протеини в съдовите гладкомускулни клетки. В резултат на това настъпва дефосфорилиране на леката верига на миозина и намаляване на контрактилитета. Цикличният гуанозин монофосфат също така отвежда свободните калциеви йони в саркоплазматичния ретикулум и потиска навлизането на калциеви йони в гладкомускулните клетки. Концентрацията на свободни калциеви йони в съдовите миоцити силно намалява, поради което настъпва вазодилатация.

Азотният окис взаимодейства със сулфхидрилните посредници и свързва SH-групи, при което се получават нитрозотиоли. Затова при изтощение на сулфхидрилните посредници в организма се развива нитратен толеранс.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбцията на isosorbide dinitrate след перорално приложение е почти пълна, но бионаличността му е твърде вариабилна (10% до 90%), като се подлага на значителен "first-pass" метаболизъм в черния дроб. Достига максимални плазмени концентрации около 1 час след приема. Средната бионаличност на isosorbide dinitrate е около 25%, като тя показва прогресивно нарастване при хронично приложение.

Обемът му на разпределение е 2 до 4 L/kg, свързването с плазмените протеини е минимално, а времето на плазмен полуживот е около 1 h.

Isosorbide dinitrate се метаболизира в черния дроб чрез ензимно денитриране, последвано от глюкурониране до isosorbide 2-mononitrate с плазмен полуживот около 2.5 h и isosorbide 5-mononitrate с полуживот около 4.5 h. И двата метаболита са фармакологично активни. Съвсем малка част се екскретира с урината и фекалиите като непроменено лекарство.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра и хронична токсичност:

Средната летална доза (LD₅₀) за isosorbide dinitrate е:

- при интрагастрално приложение със сонда у мишки - 2611 mg/kg т.м., а при плъхове 1130 mg/kg т.м.

- при интраперитонеално приложение - съответно 623 mg/kg т.м. за мишки и 480 mg/kg т.м. за плъхове.

При продължително хронично приложение при зайци и кучета (10 mg/kg т.м.) не са наблюдавани патологични отклонения.

Ембриотоксичност и тератогенност:

Опити проведени върху плъхове и зайци не показват промени във фертилитета и тератогенен ефект. При експерименти с животни няма данни за увреждане на плода.

Не са проведени системни проучвания при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Lactose monohydrate

Calcium hydrogen phosphate dihydrate

Hypromellose

Talc

Povidone

Silica colloidal anhydrous

Magnesium stearate

Quinoline Yellow E 104

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

3 (три) години от датата на производство.

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 25°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5. Данни за опаковката

Таблетки с удължено освобождаване по 10 броя в блистери от PVC/AL фолио.

По 6 блистера в картонена кутия.

6.6. Препоръки при употреба

При повтарящи се продължително приеми на isosorbide dinitrate и при прием на по-високи дози се развива толерантност. Това може успешно да се избегне чрез осигуряване на нитратно свободни интервали. Повтарящите се и особено високите дози нитрати изтощават тъканните складове от сулфхидрилни групи и това може би е причината за развитието на толерантност. Друг метод за предотвратяване на толерантността е чрез осигуряване на сулфхидрилни групи чрез сулфхидрилен донор, като например ацетилцистеин, метионин, или каптоприл.

Да не се използва след изтичане срока на годност, указан на опаковката.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

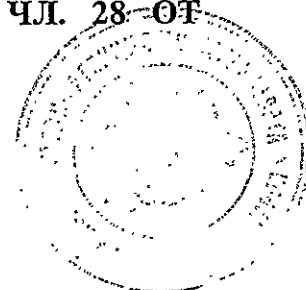
"Акгавис" ЕАД

бул. "Княгиня Мария Луиза" № 2

София, България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛАХМ

Рег. № 20010065/03.01.01.



**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА
ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
КЛС № 448 от 20.04.1981г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА
Юни 2006г.