

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İSORDİL 10 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin Madde:

İzosorbid dinitrat, laktozdaki %25 tritürasyonu 40.00 mg*

* % 100 potens üzerinden hesaplanmıştır.

Yardımcı maddeler:

Mannitol 153 mg

Şeker rafine 3.08 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Yuvarlak, düz kenarlı, düzgün yüzeyli, açık pembe renkli tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

İSORDİL 10 mg tablet,

- Koroner arter hastalığında anjina ataklarının önlenmesinde,
- Kalp yetersizliğinin semptomatik tedavisinde glikozit, diüretik ve arteryel vazodilatörlerle kombine halinde kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Kronik stabil anjina tedavisinde; başlangıç dozu 5-20 mg'lık oral uygulamadır. İdame tedavisinde 6 saatte bir (günde 4 kez) 10-40 mg oral uygulama önerilir.

Kalp yetmezliği tedavisinde; Başlangıç dozu günde 3-4 kez 20 mg'dır. Hedeflenen toplam günlük doz 120- 160 mg'dır. Hidralazin ile kombine kullanılması önerilir.

Uygulama şekli:

Ağızdan bir bardak su ile yutularak kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

Ciddi karaciğer ve böbrek yetmezliğinde hastalar dikkatle izlenmelidir. Sirozlu hastalarda izosorbid dinitrat konsantrasyonları yükselebilir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda etkililik ve güvenliliği gösterilmemiştir. Bu nedenle kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda önerilen en düşük dozlarla tedaviye başlanmalı ve doz yukarı doğru titre edilmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- İzosorbit dinitrata veya ilacın içerdiği maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalar
- Organik nitratlara aşırı duyarlılığı bulunan hastalar,
- Fosfodiesteraz-5 (PDE-5) inhibitörleri (sildenafil, tadalafil veya vardenafil) ile birlikte kullanımı
- Dar açılı glokom (göz içi basınç artabilir)
- Kafa travması veya serebral hemoraji (kafa içi basıncı artabilir)
- Şiddetli anemi
- Aşırı düşük kan basıncı (Sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altında olması)
- Dolma basıncı düşük akut miyokard infarktüsü
- Akut dolaşım yetmezliği
- Hipovolemi
- Kardiyojenik şok (uygun önlemlerle yeterli bir diyastol sonu basıncının sağlanamadığı durumlarda)
- Konstriktif perikardit
- Hipertrofik obstrüktif kardiomyopati
- Kardiyak tamponad

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Akut miyokard infarktüsünün ilk günlerinde yararlılığı tam olarak tespit edilmemiştir. İnfarktüsün erken döneminde organik nitrat tedavisi seçildiği takdirde hipotansiyonun zararlı etkileri göz önüne alınmalı ve hemodinamik izleme ile sık klinik değerlendirme ihmal edilmemelidir.

İzosorbid dinitrat ile çok düşük dozlarda dahi ciddi ortostatik hipotansiyon görülebilir. Bu nedenle diüretik tedavisine bağlı olarak kan volümü azalmış olan veya sistolik kan basıncı 90 mm Hg'nin altında olan hastalarda ilaç uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Nitratlarla oluşan hipotansiyon ile birlikte paradoks bradikardi ve anjina pektoris ağrısının artması görülebilir.

Hipertrofik obstrüktif kardiomyopati sonucu oluşan anjina, nitrat tedavisi ile şiddetlenebilir.

Konstriktif perikardit, kardiyak tamponat, düşük dolma basınçları, aort ve mitral kapak yetmezliği durumlarında dikkatli olunmalıdır.

Özellikle labil dolaşım işlevi bulunan hastalarda, ilk dozdan sonra dolaşım yetmezliği belirtileri artabilir.

İlacı tolerans ve diğer nitrat ve nitritlere çapraz tolerans oluşabilir.

Bazı hastalarda postural hipotansiyon belirtileri ve senkop görülebilir.

Hipotiroidi, hipotermi, malnutrisyon, ciddi karaciğer ve böbrek yetmezliğinde dikkatli kullanılmalıdır.

Klinikte, laboratuvarında izole dokularda ve mesleki olarak nitrogliserine maruz kalanlarda yapılan çalışmalarda izosorbid dinitrat veya nitrogliserin'in vasküler ve antianjinal etkilerine tolerans gelişebildiği gösterilmiştir. Önerilen dozda izosorbid dinitrat kullanan anjina pectorisli hastalarda toleransın önemi henüz belli değildir.

Anjinalı hastalarda yapılan klinik çalışmalarda nitratlarla tedavinin kesilmesinden sonra anjinal atakların daha kolay oluşabildiği ve hemodinamik etkilerde rebound oluşabildiği görülmüştür. Bu gözlemlerin rutin klinik kullanımdaki önemi henüz bilinmemektedir. Ancak izosorbid dinitrat ile tedavinin sonlandırılmasında ilacın ani olarak değil, yavaş yavaş azaltılarak kesilmesi uygun olur.

İzosorbid dinitratın vazodilatör etkisinin sildenafil, tadalafil ve vardenafil gibi PDE-5 inhibitörleri ile artması ciddi hipotansiyon ile sonuçlanabilir. Bu etkileşimin doza ve zamana bağımlılığı çalışılmamıştır. Uygun destekleyici tedavi henüz araştırılmamıştır, nitrat aşırı dozunun tedavisi gibi; ayakların yukarı kaldırılması ve santral volüm genişleticilerle destekleyici tedavi kabul edilebilir gibi görünmektedir. (Bakınız bölüm 4.3)

İzosorbid dinitrat ile tedavinin başlangıcında baş ağrısı oluşabilir. Bilinen ilaçların kullanılması veya dozun azaltılması ile geçebilen baş ağrısı zaten 1-2 hafta içinde kendiliğinden kaybolur.

Kolesterolda azalma meydana getirebilir.

İSORDİL, 153 mg mannitol içermektedir. Bu madde 10 g üzerinde kullanıldığında hafif derecede laksatif etki gösterebilir.

İSORDİL, 3.08 mg rafine şeker içermektedir. Bu durum diyabetik hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim çeşitleri

İzosorbid dinitratın vazodilatör etkisi diğer vazodilatörle aditif etkileşebilir.

Nitratların hipotansif etkilerine duyarlı olan şahıslarda alkol ile bu duyarlılık artar.

İsosorbid dinitrat, mikrozomal enzimlerden CYP3A4'ün majör substratıdır. Bu nedenle CYP3A4 inhibitörleri, izosorbid dinitrat düzeylerini ve etkisini artırabilirler (Örneğin azol grubu antifungaller, klaritromisin, diklofenak, doksisisiklin, eritromisin, imatinib, izoniyazid, nefazodon, nikardipin, propofol, proteaz inhibitörleri, kinidin, telitromisin ve verapamil).

CYP3A4 indükleyicileri, izosorbid dinitrat düzeylerini ve etkisini azaltabilirler (örneğin aminoglutetimid, karbamazepin, nafsilin, nevirapin, fenobarbital, fenitoin ve rifamisinler)

Nitratlar alındıktan sonra, sildenafil, tadalafil, veya vardenafil kullanılabilmesi için en az 24 saat geçmesi beklenmelidir.

Beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri ile organik nitratların birlikte kullanılması halinde belirgin semptomatik ortostatik hipotansiyon olduğu bildirilmiştir. Böyle durumlarda her iki ilacın dozlarının ayarlanması gereklidir.

ACE inhibitörleri ile birlikte alındığında dolaşım kollapsı gelişebilir.

Nöroleptik ve antidepresanlarla birlikte alındığında kan basıncını düşürücü etki artar.

Ergotaminle birlikte kullanıldığında, dihidroergotamin konsantrasyonu artacağı için kan basıncını yükseltici etkisi şiddetlenebilir.

Hemodiyalize giren hastalarda dozun diyalizden sonra uygulanması veya 10-20 mg'lık ek dozların verilmesi önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Bu konuda veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve-veya embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/ doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bakınız bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir İSORDİL, anne için çok gerekli olduğu durumlar dışında gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

İzosorbid dinitratın insan ya da hayvan sütü ile atılmasına ilişkin yetersiz bilgi mevcuttur. Memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da İSORDİL tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına / tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve İSORDİL tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Bu konuda insanlara yönelik veri bulunmamaktadır. (Hayvan çalışmaları için bkz bölüm 5.3)

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İSORDİL kullanımı neticesinde baş ağrısı, yorgunluk ve baş dönmesi gibi hastanın araç ve makine kullanımını etkileyebilecek durumlar gelişebileceğinden hastalar bu konuda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

İzosorbid dinitrata bağlı istenmeyen etkiler genellikle doza bağımlıdır ve vazodilatör etkisinden kaynaklanmaktadır. En sık bildirilen ve ciddi olabilen yan etki baş ağrısıdır.

Klinik çalışmalarda izosorbid ninitrat ile ilgili bildirilen istenmeyen reaksiyonlar aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$); Seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); Çok seyrek ($< 1/10.000$), izole bildirimler dahil, bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Çok seyrek: Methemoglobinemi (genelde yüksek dozlarda görülür)

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Baş ağrısı (“Nitrat başağrısı”) tedavinin başlangıcında görülen başağrısı, devam edildiğinde hastaların birçoğunda düzelir veya geriler.

Bilinmiyor: Kan basıncında düşmeye bağlı sersemlik, kan basıncı düşmesine bağlı gelişen geçici baş dönmesi ve yorgunluk atakları, huzursuzluk

Göz bozuklukları

Bilinmiyor: Bulanık görme

Kardiyovasküler bozukluklar

Çok yaygın: Vazodilatasyon

Yaygın: Postural hipotansiyon, refleks taşikardi

Yaygın olmayan: Hipotansiyon (bazı hastalarda tedavinin kesilmesini gerektirebilir)

Seyrek: Senkop, artmış angina pectoris semptomları, rebound hipertansiyon, kardiyovasküler kollaps, taşikardi, şok, sıcak basması, periferik ödem

Bilinmiyor: Solukluk, soğuk terleme

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma

Bilinmiyor: Kabızlık, dışkı inkontinansı, ağız kuruluğu

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın olmayan: Alerjik deri reaksiyonları (örn; döküntü)

Çok seyrek: Eksfoliyatif dermatit, anjiödem, Stevens Johnson Sendromu

Böbrek ve idrar bozuklukları

İdrar inkontinansı

İSORDİL ile tedavi sırasında, hipoventile alveolar bölgelerdeki kan akışının göreceli olarak redistribüsyonu nedeniyle geçici bir hipoksemi yaşanabilir. Özellikle koroner arter hastalığı olan hastalarda bu durum miyokardiyal hipoksiye yol açabilir.

4.9 Doz aşımı

Semptomlar : Kan basıncında ani düşme; inatçı ve şiddetli baş ağrısı, baş dönmesi, çarpıntı; görme bozuklukları, deride kızarıklık ve terleme (daha sonra soğuma ve siyanoz), bulantı ve kusma (kolikle birlikte bazen kanlı diyare), senkop, siyanoz ve anoksi ile methemoglobinemi, önce hiperpne, sonra dispne ve yavaş solunum, nabızda yavaşlama (dikrot ve intermitan), kalp bloğu; konfüzyon, ateş ile birlikte kafa içi basınç artması, paralizi, koma ve klonik konvülsiyonlar, hatta dolaşım kollapsı sonucu ölüm görülebilir.

Aşırı doza bağlı semptomların ilacın hangi miktarda alınması ile ortaya çıktığı ve hayatı tehdit edici miktarı bilinmemektedir.

İlacın diyaliz edilebilir olup olmadığı bilinmemektedir.

Tedavi : Gastrik lavaj uygulanmaktadır, ancak etkili olduğu kanıtlanmamıştır. Hasta şok pozisyonunda yatırılmalı ve ekstremitelerine pasif hareketler yaptırılarak venöz dönüşü yardımcı olunmalıdır. Gerekli olduğu takdirde oksijen ve yapay solunum sağlanmalıdır.

Methemoglobinemi mevcutsa metilen mavisinin % 1'lik solüsyonu 1-2 mg/kg olarak intravenöz uygulanmalıdır.

Methemoglobin: Organik nitratların mutad dozlarda uygulanması ile methemoglobinemi nadir olarak bildirilmiştir. Methemoglobin oluşması doza bağımlıdır ve genetik olarak methemoglobin oluşmasına eğilimli kişilerde mutad dozlarda uygulanan organik nitratlarla dahi zararlı konsantrasyonlarda methemoglobin oluşabilir.

Aşırı doza bağlı oluşan hipotansiyonda epinefrin uygulanması etkili değildir ve epinefrin ve benzerleri ilaçlar kontrendikedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kalp hastalıklarında kullanılan vazodilatörler – organik nitratlar

ATC kodu: C01DA08

Etki mekanizması: İsoldil'in temel farmakolojik etkisi, nitrik oksit (NO) donörü gibi etki göstererek guanilat siklaz enzimini uyarıp hücre içindeki siklik-GMP konsantrasyonunu yükselterek damar düz kasını gevşetir. Böylelikle arterlerde ve özellikle venlerde vazodilatasyon sağlamaktır. Büyük venler de dahil postkapiller damarların dilatasyonu ile kan periferde göllenir. Bunun sonucunda venöz dönüş azalır ve sol ventrikül diyastol sonu basıncında düşme sağlanır (preload). Arteriyollerin gevşemesi ile de sistemik vasküler direnç azalır ve kan basıncı düşer (afterload).

Farmakodinamik etkiler : İsoldil'in anjina pektorisini iyileştirici etkisinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Miyokardın oksijen tüketimi ve oksijen gereksinimi İsoldil'in arteriyel ve venöz sistem üzerine olan etkileri ile azaltılır ve daha iyi bir arz-talep oranı sağlanır. Büyük epikardiyal koroner arterler

de isordil ile dilate olur, ancak bu durumun anjının iyileşmesindeki rolü kesinlik kazanmamıştır. Ek olarak koroner arterlerdeki gevşeme, iskemik bölgelere kollateral akımı artırır.

İSORDİL sindirim sistemi organları, özofagus, bronş, safra, idrar yolları ve rahim düz kaslarını da aynı mekanizma ile gevşetir.

Klinik etkililik ve güvenlilik: Tedavi edici dozlarda isordil sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncını özellikle ayakta duran hastalarda azaltabilir. Etkili koroner perfüzyon genellikle korunur. Sistemik kan basıncı azalması refleks taşikardiye sebep olabilir ve miyokardın oksijen ihtiyacı bu durumdan olumsuz etkilenir. Akut anjina pectoris atağı sırasında oluşan sol ventrikül diyastol sonu basıncı artışının ve pulmoner kapiller “wedge” basıncı artışının İsordil ile azaltılabildiği hemodinamik çalışmalarla gösterilmiştir.

Nitratların, konjestif kalp yetmezliğine sahip hastalarda istirahat ve egzersiz hemadynamisini olumlu yönde etkilediği görülmüştür. Bu yararlı etkinin mekanizmaları, ventrikül dilatasyonunda azalmaya bağlı gelişen valvüler regürjitasyon üzerindeki olumlu etkisine ve miyokardın oksijen talebindeki azalma olabilir.

5. 2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İzosorbid dinitratın tamamına yakını, gastrointestinal kanaldan hızla absorbe olur. Biyoyararlanımı %25'tir, çoklu doz çalışmalarında izosorbid dinitratın biyoyararlanımının kronik tedavi sırasında progressif olarak arttığına işaret edilmiştir. Alındıktan yaklaşık 1 saat sonra doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. 45-60 dakika içinde etkisi başlar ve etki 4-6 saat sürer.

Dağılım:

Absorbe edildikten hemen sonraki dağılım hacmi erişkinlerde 2-4 L/kg'dır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık olarak % 28'dir.

Biyotransformasyon:

İsordil enzimatik denitrasyon ile izosorbid-2-mononitrat ve izosorbid-5-mononitrat adlı ara ürünlere metabolize olur. Her iki metabolitin de biyolojik aktivitesi olmakla birlikte başlıca metabolit olan 5-mononitrat'da bu aktivite daha belirgindir. İsordil esas olarak karaciğerde metabolize olur.

Eliminasyon:

İzosorbid dinitratın tek oral dozundan sonra 24 saat içinde % 80-100'ü başlıca metabolitleri şeklinde idrarla atılır. Metabolitlerin bir kısmı feçes ile atılır. Plazma klerensinin 2-4 L/dakika olduğu rapor edilmiştir. Eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık olarak 1 saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Doğrusal bir farmakokinetiği vardır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Akut ve Kronik Toksikite

İzosorbid dinitratın sıçanlardaki LD₅₀ değeri (akut medyan letal doz) 1100 mg/kg olarak bulunmuştur.

Fertilite, üreme ve teratojenite

Ağız yolundan 25 yada 100 mg/kg/gün dozunda izosorbid dinitrat uygulanan sıçanlarda yapılan iki kuşaklı üreme çalışmalarında dikkate değer bir patoloji olmamış ve gebeliği ya da fertilitiyi belirgin olarak etkilememiştir.

İnsanlarda izosorbid dinitratın önerilen maksimum günlük dozların 35 ve 150 misli oral dozlarında tavşanlarda (doza bağlı olarak artış gösteren) embriyotoksisiteye neden olduğu gösterilmiştir.

Mutajenite

İn vitro ve in vivo mutajenite testlerinde mutajen etkilere dair herhangi bir kanıt elde edilememiştir.

Onkojenik / karsinojenik potansiyel

İzosorbid dinitratın karsinojenik potansiyelini değerlendiren uzun süreli hayvan çalışmaları yapılmamıştır. Karsinojeniteye ilişkin bir kanıt elde edilememiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol
Rafine şeker
Magnezyum stearat
Mısır nişastası

6.2 Geçimsizlikler

Preparatın farmasötik açıdan terkibe giren madde ve inert ambalajla herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

60 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

50 tabletlik HDPE şişelerdedir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilecektir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : ACTAVIS İLAÇLARI A.Ş.
Adresi : Gültepe Mah. Harman Cad. Ali Kaya Sok. Polat İş Merkezi
No: 2 B Blok Kat: 1-7-8 Levent/İstanbul
Tel : 212 316 67 00
Fax : 212 264 42 68

8. RUHSAT NUMARASI
110 / 76

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 06.09.1972
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
19.01.2011